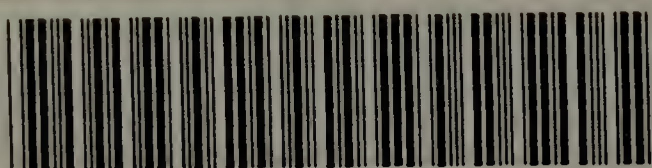

22101478076

SPIROCHÉTOSE

ICTÉROHÉMORRAGIQUE

MONOGRAPHIES DE L'INSTITUT PASTEUR

SPIROCHÉTOSE
ICTÉROHÉMORRAGIQUE

PAR

Louis MARTIN Auguste PETTIT

AVEC 13 PLANCHES HORS TEXTE
EN NOIR ET EN COULEURS

MASSON ET CIE, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120, PARIS (VIe)
1919

3802

Kk

INTRODUCTION

I. — TRAVAUX DES MÉDECINS JAPONAIS

Les affections actuellement décrites sous le nom d'ictères infectieux constituent un groupe artificiel et disparate, ne présentant guère d'autre trait commun que le syndrome ictérique (1). Jusqu'à ces dernières années, c'est en vain qu'on a eu recours à la bactériologie pour dissiper cette confusion, et des divers microbes successivement incriminés (Typhique, Paratyphiques, Colibacille, Staphylocoque, Streptocoque, etc.), aucun ne peut légitimement prétendre à un rôle causal. A ce point de vue, les recherches poursuivies par les Drs R. Inada, Y. Ido, R. Hoki, R. Kaneko, H. Ito et H. Matsuzaki s'imposent à l'attention, car elles aboutissent à la distinction, dans le cadre confus des ictères infectieux, d'une entité nosologique, nettement caractérisée par son agent pathogène.

L'affection étudiée par ces savants est connue depuis de longues années au Japon, où elle est désignée, en certaines régions, sous le nom d'odan-eki ; elle sévit à l'état endémo-épidémique en diverses parties de l'empire, mais elle est assez disséminée et ne présente jamais une grande fréquence.

La découverte du micro-organisme pathogène spécifique est le fait capital dans l'histoire de l'affection étudiée ici ; le

(1) Exception faite, naturellement, de la fièvre jaune, qui serait également provoquée par un Spirochète (H. Noguchi).

mérite en revient aux médecins japonais R. Inada et Y. Ido : en novembre 1914, ces observateurs constatent la présence d'un Spirochète dans le foie d'un Cobaye inoculé avec le sang d'un malade atteint d'ictère infectieux; quelques mois plus tard, ils établissent le rôle de ce microorganisme qu'ils dénomment *Sp. icterohemorragiæ* et font connaître les résultats de leurs importantes recherches dans une série de notes rédigées en japonais, à partir de février 1915 (1); le résumé de celles-ci, rédigé par les auteurs, nous parvint en Europe sous la forme d'un mémoire portant le titre de : *The Etiology, Mode of Infection and specific Therapy of Weil's Disease* (Spirochætosis icterohemorragica) et publié dans le *Journal of Experimental Medicine*, t. XXIII, n° 3, mars 1916. Ce travail, fondamental pour l'étude de la spirochétose ictérohémorragique, a été le point de départ des nombreuses recherches qui ont été effectuées au cours de la guerre actuelle.

La priorité de la découverte du microorganisme pathogène de la spirochétose ictérohémorragique est acquise incontestablement à R. Inada et Y. Ido; néanmoins, en Allemagne, H. Huebener et H. Reiter d'une part, P. Uhlenhuth et Fromme d'autre part, se sont disputé le mérite de cette constatation. Un « tribunal » a même été constitué pour trancher le débat. Les arbitres Gaffky, Gärtner, Otto et Kuhn, présidés par Flügge, ont rendu le jugement suivant :

1° H. Huebener et H. Reiter ont été les premiers à réussir la transmission de la maladie de Weil au Cobaye.

2° P. Uhlenhuth et Fromme ont été les premiers à reconnaître et à décrire les Spirochètes. Il est vrai que H. Huebener et H. Reiter avaient remarqué dans leurs préparations, entre autres, des Spirochètes, et cela avant P. Uhlenhuth et Fromme, mais ils ne les ont reconnus avec exactitude

(1) Ces dates sont indiquées dans le premier mémoire du *Journa of experimental Medicine* (t. XXIII, n° 3, mars 1916), la seule source qui nous soit accessible.

que plus tard. Ils n'ont donc pas le droit de donner leur nom à ces Spirochètes.

Les « juges » n'ont omis qu'une mention, celle des noms de R. Inada et Y. Ido.

II. — ORIGINE DE NOS RECHERCHES

En juin 1916, M. le Ministre de la Marine chargea une Commission, composée de M. le médecin général Jan et de MM. les Drs Mosny et Louis Martin, membres de la Conférence sanitaire interalliée, de visiter les formations sanitaires anglaises et belges du Nord de la France. Sous la conduite de Sir William Leishman et du colonel Beveridge, cette délégation put voir, dans le laboratoire du Dr Adrian Stokes (1), à Rémy (2), des Cobayes ictériques inoculés avec le sang d'un soldat anglais ayant succombé à un ictère fébrile hémorragique; notre confrère eut l'extrême amabilité de remettre à l'Institut Pasteur un de ces animaux. Nous pûmes ainsi nous familiariser avec le nouveau virus, signaler au public médical l'intérêt qu'il offrait et faire connaître les procédés de diagnostic alors usités (3).

Nous poursuivions, depuis quelques semaines, des recherches expérimentales sur le *Sp. icterohemorragiæ*, lorsque notre attention fut attirée par des cas d'ictères survenus chez des soldats français en différents points de la zone des armées et de la zone de l'intérieur : nous suspectâmes l'origine parasitaire de quelques-uns de ces cas et nous nous mîmes en mesure de vérifier, à la première occasion favorable, l'exactitude de cette hypothèse. Ce projet reçut l'approbation du Dr E. Roux, et, sur la proposition de

(1) A. Stokes et J. A. Ryle. *Journal of the Royal Army Medical Corps*, XXXVII, 3, 286-299, 1916.
(2) Petit village de Belgique, situé entre Poperinghe et Steenworde.
(3) *Comptes rendus de la Société de Biologie*, LXXIX, 657, 1916. — *Bulletin médical*, 28 juillet 1916.

M. le médecin-inspecteur Simonin, M. Justin Godart, sous-secrétaire d'État au Service de Santé militaire, voulut bien en assurer la réalisation : il confia au Dr Auguste Pettit la mission de rechercher l'origine de certains ictères infectieux.

Au début de septembre 1916, une cinquantaine de « jaunisses » se trouvaient réunies à l'hôpital de Bar-le-Duc dans le service du Dr Marcel Garnier, qui eut l'obligeance de nous guider au milieu de ses malades. Après avoir, de concert avec notre confrère, examiné cliniquement ces divers ictères, neuf furent retenus, chez lesquels plusieurs symptômes conduisaient à suspecter l'existence du microorganisme, décrit sous le nom de *Spirochæta icterohemorragiæ* par R. Inada et Y. Ido.

Sur chacun des neuf malades sus-indiqués, des échantillons de sang et d'urine furent prélevés et injectés au Cobaye. Dans 2 cas, le résultat fut positif : l'inoculation sous-cutanée de 5 centimètres cubes d'urine provenant de Justin P...., 107e régiment territorial d'infanterie, et de Louis Cl..., 55e régiment territorial d'infanterie, détermina un ictère hémorragique mortel en 10 et 12 jours.

Quelques semaines plus tard, à l'hôpital du château de Villers-Cotterets, dans le service du Dr Bertoye, certains symptômes présentés par E. J..., 200e régiment territorial d'infanterie, éveillèrent notre attention : 2 Cobayes, injectés avec 5 centimètres cubes d'urine recueillie chez ce malade, moururent en 7 et 10 jours.

Ces divers animaux nous permirent d'isoler un virus qui, ultérieurement, fut reconnu identique à celui découvert au Japon par R. Inada et Y. Ido; nous fûmes ainsi amenés à signaler à l'Académie de Médecine (1) (10 octobre 1916) les premiers cas de spirochétose ictérohémorragique observés en France et à démontrer la nécessité de rechercher cette affection dans la zone des armées et à l'intérieur. Cet appel

---

(1) Cette lecture fut renvoyée à l'examen d'une Commission composée de MM. A. Laveran, A. Robin et A. Chauffard, rapporteur (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 7 novembre 1916).

ne resta pas sans réponse. S. Costa et J. Troisier ne tardèrent pas à publier une observation démonstrative; puis, ce fut le tour de Marcel Garnier qui décela 4 spirochétosiques dans son service d'hôpital, là même où nous avions dépisté les 2 premiers, et de E. Renaux qui recueillit 32 cas sur le front franco-belge. Antérieurement, A. Stokes et J.-A. Ryle avaient diagnostiqué la spirochétose ictérohémorragique chez 10 soldats de l'armée anglaise opérant en France.

Dès lors, les observations ne cessèrent de se multiplier et l'aire de répartition de la spirochétose ictérohémorragique s'étendit successivement à diverses contrées d'Europe (Italie septentrionale, notamment) et à certaines régions de l'Amérique du Sud.

L'existence de spirochétosiques aux armées établie, A. Pettit fut chargé par le Sous-Secrétariat d'État au Service de Santé de poursuivre l'étude de la maladie et, au cours des nombreuses missions qu'il effectua dans la zone des armées et à l'intérieur de la France, il recueillit le matériel qui, étudié en commun à l'Institut Pasteur, sert de base au présent ouvrage.

Les premiers virus que nous isolâmes nous permirent, en particulier, de préparer des frottis et des coupes; ceux-ci furent répartis entre les confrères alliés qui en manifestèrent le désir; nombre d'entre eux vinrent, à leur tour, s'initier dans notre laboratoire, à l'étude du Spirochète d'Inada et Ido; plus tard, nous pûmes distribuer des cultures aux laboratoires français et étrangers; à la demande du Sous-Secrétaire au Service de Santé, nous nous organisâmes de façon à effectuer les diagnostics microbiologiques (au début : frottis, inoculations et réactions des immunisines, complétés ultérieurement par le séro-diagnostic), nécessaires aux formations sanitaires; enfin, nous mîmes à la disposition des Ambulances et des Hôpitaux militaires et civils un sérum antispirochétosique qui fut adopté par les armées française et belge ainsi que par l'amirauté britannique.

Nos recherches ont porté sur un matériel assez considérable, dont, pour une partie, nous sommes redevables à

l'obligeant concours de divers médecins, parmi lesquels nous citerons les Drs M. Bernard, Bertoye, M. Bloch, Brumpt, A. Chauffard, S. Costa, F. Dévé, Ch. Dopter, Dupuy (de Marseille), Dujarric de la Rivière, J. Dumas, M. Garnier, Hélouin, Faisans, N. Fiessinger, Gruat, P. Hébert, Jeandidier, Le Mithouard, G. Loiseau, Ph. Pagniez, A. Pissavy, E. Renaux, Sacquépée, A. Stokes, J. Troisier et F. Widal.

D'autre part, pour certaines questions, nous avons profité de la collaboration de plusieurs confrères : avec A. Vaudremer, nous avons poursuivi des recherches relativement aux cils et à la culture des Spirochètes; sous notre direction, J. Bablet et M. Corrales ont étudié l'hématologie et les conditions de l'immunité chez les animaux. M. Frasey, vétérinaire de l'Institut Pasteur, a été chargé des inoculations aux Chevaux producteurs de sérum. Le Dr Comandon a bien voulu nous communiquer plusieurs films ultramicroscopiques des Spirochètes de nos cultures, dont deux sont reproduits dans cet ouvrage; les autres microphotographies ont été exécutées par M. Jeantet; enfin, les frottis et les coupes ont été dessinés par M. Constantin.

Nous adressons nos remercîments à Mlle Marthe Pettit pour l'aide qu'elle nous a prêtée dans l'établissement du texte et la correction des épreuves ainsi qu'à nos collègues F. Mesnil et N. Fiessinger qui ont bien voulu lire plusieurs chapitres relatifs à la morphologie et à la clinique.

Le présent travail renferme de nombreuses répétitions; nous espérons qu'elles seront excusées; l'exposé logique les exigeait et, pour ne pas accroître les renvois, toujours fastidieux pour le lecteur, malgré leurs inconvénients, nous avons préféré les redites, là où elles nous paraissaient indispensables.

III. — TRAVAUX CLASSIQUES SUR L'ICTÈRE INFECTIEUX

La forme clinique d'ictère infectieux (1), qui correspond à la spirochétose ictérohémorragique, est connue de longue date en France ; mais, comme le fait observer A. Chauffard, « les auteurs allemands obéissant à leur tendance constante à la prétérition ou à l'annexion scientifique » la désignent sous le nom de maladie de Weil ; cette appellation a même été adoptée par nombre d'auteurs anglais, français, hollandais, japonais, etc... Une telle dénomination n'est justifiée à aucun titre et, dans un travail récent, A. Weil lui-même n'admet pas sans restrictions les tentatives d'assimilation entre la maladie qui porte indûment son nom et la spirochétose des Japonais.

S'il était besoin de trouver un parrain à celle-ci, c'est en France qu'il conviendrait de le chercher. Déjà, en 1800, au siège du Caire, au cours de la campagne d'Égypte, D.-J. Larrey (2) avait observé une jaunisse infectieuse, rappelant l'affection étudiée ici par deux symptômes cardinaux : la contagiosité et les hémorragies.

« Les accidents mortels, qui survinrent à une grande partie de nos blessés de la bataille d'Héliopolis et du siège du Caire de l'an VIII (1800), avaient fait craindre à nos soldats que les balles des ennemis ne fussent empoisonnées : il ne fut pas difficile de les détromper, mais il ne fut pas aussi aisé d'arrêter les effets de la maladie (3).

---

(1) Voir à ce sujet : E. Dupré. Les infections biliaires, 1 vol. in-8°, 212 p., 1891, Paris. Le lecteur trouvera dans cet intéressant ouvrage un exposé complet de l'histoire clinique des ictères infectieux, antérieurement à la découverte du *Sp. icterohemorragiæ*.

(2) D.-J. Larrey. Mémoires de Chirurgie militaire en campagne. II, 18-32, Paris, chez Smith, 1812. Nous devons cette indication bibliographique au Dr A. Vaudremer.

(3) Nous manquions de médicaments, d'aliments légers, de fournitures de lits et de linge à pansements : l'hôpital de la ferme d'Ybrahim-bey, où étaient les blessés, regorgeait de troupes et de malades.

Elle présenta tous les symptômes de la fièvre jaune observée en Amérique lors de l'avant-dernière guerre.

Les blessés avaient à peine reçu les premiers secours, ou subi l'opération, qu'ils tombaient dans un état d'abattement et d'inquiétude; de légers frissons se faisaient sentir sur toute l'habitude du corps, et principalement aux extrémités inférieures. Dans l'invasion, les yeux étaient tristes, la conjonctive était jaunâtre, le visage cuivré, et le pouls lent et comprimé. Le malade ressentait des douleurs à l'hypocondre droit, et les plaies restaient sèches, ou ne donnaient qu'une sérosité roussâtre. Ces symptômes étaient suivis d'une chaleur vive et générale, d'une soif ardente, de violentes douleurs d'entrailles et de tête, accompagnées, chez quelques-uns, de délire, de frénésie, d'oppression et de fréquents soupirs. Une hémorragie nasale qui survenait quelquefois calmait ces derniers accidents et favorisait les vomissements bilieux qui s'établissaient avec peine avant cette première évacuation. Quelquefois aussi les hémorragies, suivies de vomissements copieux et de déjections alvines, faisaient avorter la maladie, et produisaient une crise salutaire; mais le plus souvent la fièvre, qui se déclarait en même temps, devenait plus intense et était accompagnée d'exacerbation, vers le soir; la soif augmentait, la langue était sèche et comme brûlée, les yeux étaient rouges, les urines rares et enflammées, quelquefois totalement supprimées ou retenues dans la vessie; la peau prenait une teinte jaune; les douleurs de l'hypocondre devenaient plus fortes; le bas-ventre était douloureux et tuméfié; enfin le malade jetait des cris lugubres, était privé de sommeil, s'agitait sans cesse, sans pouvoir goûter un instant de calme et de repos.

Si les accidents suivaient cette marche, la maladie avait ordinairement une terminaison funeste. Dès le second jour, et quelquefois le premier, la plaie était frappée de gangrène; tous les symptômes mortels se déclaraient dans les premières douze heures qui suivaient l'accident, et les malades périssaient le premier, le deuxième ou le troisième jour. C'est

l'invasion subite de la mortification et ses progrès effrayants qui avaient fait croire à quelques personnes, surtout aux soldats, que les balles étaient empoisonnées.

La fièvre jaune ne s'est pas montrée chez tous les blessés avec la même intensité. Les symptômes que je viens d'esquisser prenaient, chez quelques-uns, une marche plus lente et plus variée : l'éréthisme, l'insomnie et la tension nerveuse étaient remplacés par un état d'atonie générale et d'assoupissement ; la constipation et les douleurs de l'hypocondre, par des évacuations alvines, bilieuses ou sanguines. Les types de la fièvre étaient moins violents, et la jaunisse d'autant plus forte. La maladie se prolongeait jusqu'au quinzième jour ; et si elle passait cette époque, nos blessés étaient ordinairement sauvés. Il se faisait alors par les selles, les urines et la transpiration, une espèce de crise qui changeait en bien l'état de l'individu ; tous les symptômes diminuaient promptement, une bonne suppuration s'établissait dans les plaies, et elles marchaient sans obstacle à la guérison.

La manière prompte dont la maladie se déclarait chez les individus qui, avec de légères blessures, passaient dans les lits de ceux qui étaient morts, me persuade qu'elle était contagieuse. »

Assurément, il serait imprudent d'affirmer que les cas visés par D.-J. Larrey doivent être diagnostiqués rétrospectivement sous le nom de spirochétose ictérohémorragique ; néanmoins, il n'est pas sans intérêt de retrouver, dans l'ouvrage du Premier Chirurgien de la Garde, mention d'un ictère nettement contagieux, s'accompagnant d'hémorragies et rappelant par ces deux caractères, tout au moins, deux des symptômes cardinaux de la maladie, dont le microorganisme causal a été découvert, il n'y a pas encore quatre ans, par les médecins japonais. Notons que, de nos jours, la spirochétose ictérohémorragique règne endémiquement dans la région d'Alexandrie, où A. Valassopoulo en a observé 300 cas.

Vers le milieu du XIXe siècle, Budd (1845) et Ozanam

(1846-1849) commencèrent à définir les caractères cliniques des ictères infectieux que précisèrent ensuite Monneret, Genouville, Blachez, Hérard, Trousseau et les deux Laveran.

En 1882, Landouzy étudia le typhus hépatique et Lancereaux, dans ses leçons sur les ictères graves, en donna une description à laquelle A. Weil, quatre ans plus tard, n'aura à ajouter aucun trait essentiel. D'ailleurs ce dernier auteur ne peut même pas prétendre à la priorité vis-à-vis de A. Mathieu dont le mémoire, antérieur de plusieurs mois, a pour objet un ictère fébrile avec purpura. Pour ce cas, écrivait en 1886 le médecin français, « le terme ictère catharral est insuffisant ; manifestement, il s'agit d'un état infectieux..., l'élévation de la température, les phénomènes généraux, la tuméfaction de la rate, l'albuminurie ne doivent laisser à ce point de vue aucune espèce de doute. » Aussi, dans son traité des maladies épidémiques (1894), auquel nous renvoyons le lecteur, A. Kelsch pouvait-il tracer de la maladie un tableau très complet où lui aussi dénie à A. Weil toute priorité : « L'auteur allemand n'est pas le premier qui ait distingué ce processus ; son mérite se borne à avoir mis en relief, mieux que ses devanciers, l'existence d'une rechute au cours de celui-ci. » Et encore convient-il d'observer que A. Weil considérait si peu la rechute comme un fait essentiel qu'elle n'est notée que dans deux de ses observations, les autres se rapportant à des cas d'ictère pléiochromique infectieux sans rechute.

Enfin, en 1908, six ans avant la découverte du microorganisme pathogène par R. Inada et Y. Ido, à propos d'un cas d' « ictère infectieux primitif » observé à l'hôpital Cochin, F. Widal et P. Abrami publiaient une étude très fouillée, qui nous permet de poser rétrospectivement le diagnostic de spirochétose ictérohémorragique. Dans l'observation en question, on retrouve non seulement les symptômes cliniques de la maladie japonaise mais aussi les diverses caractéristiques physiologiques, cytologiques et histologiques : hémorragies, raréfaction des globulins, oligurie, cholurie, azotémie,

intégrité des voies biliaires, infiltration leucocytaire intra-tissulaire, régénération caryocinétique du foie et du rein, sclérose rénale prédominante au niveau de la substance médullaire, réaction méningée, etc... Le tableau est presque complet; seule l'inoculation au Cobaye a fait défaut.

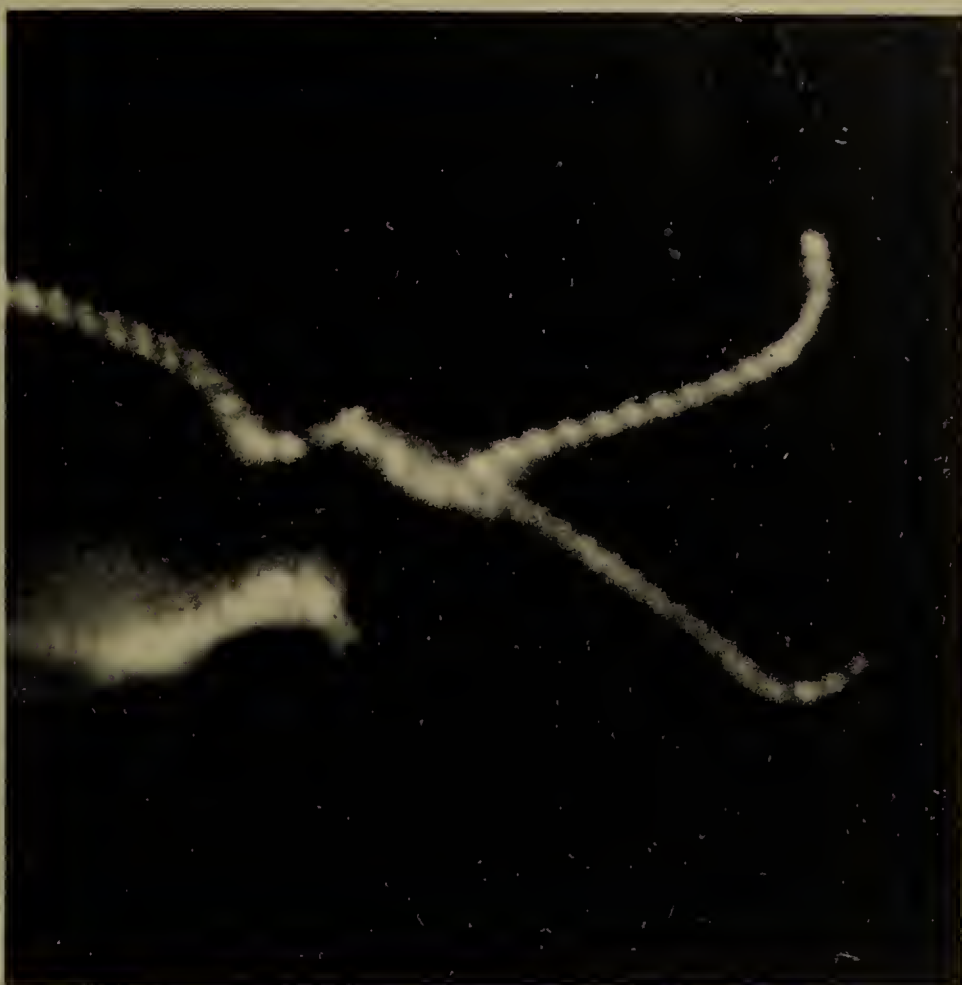
PLANCHE I

1. — *Sp. icterohemorragiæ* vivant.

(Cinématogramme ultramicroscopique du Dr COMANDON.)

2. — *Sp. icterohemorragiæ.*

Amas spontané de Spirochètes vivants, dans une culture.
(Cinématogramme ultramicroscopique du Dr COMANDON.)



1



2

Dr Comandon, phot. Imp. Catala frères, Paris

PREMIÈRE PARTIE

LE PARASITE : *SP. ICTEROHEMORRAGIÆ* INADA ET IDO

SECTION I

MORPHOLOGIE. STRUCTURE A L'ÉTAT VIVANT ASPECTS DIVERS SUIVANT LES TECHNIQUES

I. — Structure a l'état vivant.

§1. *Condition d'examen.* — L'étude à l'état frais ou vivant du *Sp. icterohemorragiæ* est à peu près impossible avec le microscope ordinaire ; entre lame et lamelle, dans un suc organique, dans un milieu de culture liquide ou encore dans l'eau physiologique, ce microorganisme est d'une observation très difficile et des moins fructueuses ; à moins d'être en présence d'assez nombreux parasites, on risque même de ne les point déceler. On est ainsi amené à rechercher des procédés moins imparfaits, tel que l'examen à l'ultramicroscope, les frottis colorés ou nitratés, les frottis à l'encre de Chine, enfin les coupes.

§2. *Structure à l'ultramicroscope.* — A. Ce procédé est particulièrement recommandable (pl. I) : tout d'abord, il présente l'inappréciable avantage de permettre l'observation du *Sp. icterohemorragiæ* tel qu'il est réellement constitué à l'état vivant, sans que son image soit déformée par les réactifs ; d'autre part, tout en étant extrêmement simple et rapide, il met en évidence avec une netteté parfaite (1) tous

(1) A condition de n'employer que des lames et lamelles rigoureusement propres et, en particulier, exemptes de toute trace de graisse.

les faits de structure actuellement connus, à l'exclusion toutefois des cils. Entre lame et lamelle, dans un liquide ou suc organique, dans un milieu de culture ou encore dans l'eau physiologique, ce Spirochète affecte l'apparence d'un filament assez trapu, rigide, bleu très pâle, cerné par un halo clair (1).

B. Pour donner une idée aussi exacte que possible de la constitution du *Sp. icterohemorragiæ*, nous recourrons à une comparaison grossière : cet organisme se présente comme une sorte de ressort à boudin très fin et très serré, dont la longueur serait habituellement de 6-9 μ, ses dimensions extrêmes étant comprises entre 3-20, 30 et exceptionnellement 40 μ. Cette hélice offre une, deux, trois ondulations ou sinuosités et ses extrémités sont le plus souvent recourbées; lorsque celles-ci se trouvent dans un même plan horizontal par rapport à l'œil de l'observateur, on a l'image en C sur laquelle R. Inada et Y. Ido ont attiré l'attention. Quant aux spires décrites par le corps du Spirochète (pl. I, 1), elles sont caractérisées par leur finesse et la petitesse du pas : pour un spécimen de taille moyenne (soit 9 μ), on compte une vingtaine de spires, séparées approximativement les unes des autres par un intervalle de 0,5 μ.

C. A l'examen ultramicroscopique, le Spirochète vivant répond exactement à la description précédente, à condition toutefois de disposer d'un bon appareil et d'un éclairage convenable.

L'hélice est parfois assez difficilement perceptible et, en particulier, elle peut ne se traduire à la vision que sous l'apparence d'une série de granulations dont le corps serait semé : c'est là une image qui a été très exactement figurée par R. Inada et ses collaborateurs et qui a conduit les Allemands à proposer le nom de *Sp. nodosa*. Certains observateurs ont même une très grande difficulté à se rendre compte de l'existence des spires. Des artifices très simples permettent

(1) C'est là, on le sait, une condition à peu près générale de l'examen ultramicroscopique.

de les convaincre : c'est tout d'abord l'interposition d'un diaphragme percé de deux étroites fentes découpées sur un même diamètre et séparées l'une de l'autre par un pont central. On peut, d'ailleurs, obtenir beaucoup plus simplement le même résultat : il suffit de placer l'index au-dessous du condensateur; en tâtonnant, on arrive rapidement à créer ainsi un éclairage latéral qui met en évidence avec une netteté remarquable la structure spiralée du *Sp. icterohemorragiæ.*

L'examen ultramicroscopique, à l'état vivant, ne décèle guère d'autres détails : en tout cas, les cils vibratiles, que certains procédés mettent en évidence, ne sont pas constatables sur fond noir.

D. Comme on le voit le Spirochète d'Inada et Ido ne présente qu'une ressemblance assez lointaine avec les Spirochétidés proprement dits, en particulier avec le genre *Treponema* : en effet, son hélice est sensiblement plus fine et plus serrée et, dans l'ensemble, il présente des ondulations ou sinuosités qui lui sont propres.

Son comportement est également très particulier : dans les divers liquides, sucs et tissus du Cobaye, il est en général extracellulaire (1) (abstraction faite notamment des cas de phagocytose) et, le plus souvent, reste longtemps immobile à la même place, ou encore se laisse entraîner passivement par les courants qui se produisent entre lame et lamelle; quand il se meut, il ne le fait qu'assez lentement, en présentant des mouvements vermiculaires ou une sorte de rotation sur place; en aucun cas, il n'est sujet à ces brusques déplacements qui caractérisent les Tréponèmes.

E. Par ces divers traits, le *Sp. icterohemorragiæ* se différencie nettement des « faux Spirilles » qui prennent naissance dans nombre de conditions où les hématies sont hémolysées, en particulier dans les dissociations du tissu hépa-

---

(1) Le *Sp. icterohemorragiæ* peut vivre également à l'intérieur des éléments anatomiques. Voir à ce sujet les observations de R. Inada et de ses collaborateurs et de A. Monti, p. 46.

tique frais, dans les urines sanglantes où les échanges osmotiques provoquent la formation de figures présentant avec les Spirochètes une ressemblance grossière qui ne résiste pas à un examen attentif : celles-ci, en effet, n'ont pas de mouvements propres ; elles ne se déplacent pas sensiblement mais se contorsionnent sur place : d'autre part, elles sont irrégulièrement tirebouchonnées et ne dessinent pas une hélice à proprement parler; enfin, elles sont blanchâtres, à peine réfringentes et effilochées. D'ailleurs, si quelque doute subsistait encore, il resterait la ressource du contrôle des frottis nitratés, qui ne conservent pas trace des « faux Spirilles » (1).

F. En somme, au point de vue morphologique, le fait le plus caractéristique nous paraît consister dans l'état spiralé : telle n'est point, cependant, l'opinion formulée par E. Renaux dans une note présentée par l'un de nous à la Société de Biologie ; pour notre sympathique confrère belge « il semble que le *Sp. icterohemorragiæ* puisse apparaître comme fortement sinueux et ondulé surtout lorsqu'il est altéré... Seules les méthodes de colorations agissant sur des frottis desséchés d'emblée mettent en évidence cet aspect morphologique. Par contre, lorsque le Spirochète est, avant toute dessiccation, surpris par les vapeurs d'acide osmique dans le milieu où il vit, on l'observe sous un aspect semblable à celui fourni par l'examen ultramicroscopique », en d'autres termes, c'est une image qui « est régulière et présente la simple incurvation en C ou en S, plus ou moins allongée, sans sinuosités ».

Bien que nous partagions la défiance du Dr Renaux vis-à-vis des figures fournies par les réactifs fixateurs et colorants, nous ne saurions cependant adopter sa manière de voir. En effet, les Spirochètes, qui viennent d'être prélevés sur le Cobaye et dont les mouvements attestent la vitalité, observés à l'ultramicroscope dans le milieu même où ils pullulaient,

(1) Pour cette question, nous renvoyons le lecteur au travail de M. Aynaud et P. Jeantet.

sans addition d'aucune substance, nous ont toujours apparu d'emblée comme des microorganismes spiralés (pl. I).

Dans des conversations et dans des lettres que nous avons échangées avec le Dr Renaux, nous avons eu la satisfaction de voir ces divergences s'atténuer. Notre excellent collègue est maintenant d'accord avec nous pour reconnaître une structure hélicoïdale aux Spirochètes complètement développés ; il retrouve régulièrement celle-ci dans les cultures de quatre à cinq jours et plus ; quelques éléments lui semblent bien présenter des spires à la fin des quarante-huit premières heures, mais la majorité lui apparaît comme des filaments simplement sinueux.

Récemment, H. Noguchi a repris l'étude de la question ; sans faire allusion ni aux recherches de E. Renaux ni à nos observations non plus qu'aux figures que nous avons publiées, il décrit les Spirochètes comme formés par une hélice formée de spires dont il mesure l'axe et le pas : comme les nôtres, ses microphotographies mettent en évidence l'état spiralé.

II. — Aspects divers suivant les techniques.

§ 1. *Frottis colorés.* — A. Les colorations les plus diverses ont été proposées par les différents auteurs qui ont étudié le *Sp. icterohemorragiæ* ; d'une façon générale, toutes les techniques applicables aux Protozoaires réussissent, en particulier la méthode du bleu à l'argent de Laveran-Borrel, le biéosinate de Tribondeau (pl. V, 1), le panchrome de Laveran, le colorant de Leishman, le mélange de Giemsa, etc... D'autre part, comme nous l'avons montré avec A. Vaudremer, l'emploi de diverses techniques spéciales (encre de Lœffler notamment) est indiqué pour la mise en évidence des cils.

Il y a plus, les colorants les plus banaux en microbiologie sont susceptibles de fournir des résultats suffisants; en particulier, E. Renaux et L. Wilmaers ont obtenu des prépara-

tions démonstratives en colorant simplement celles-ci avec du bleu de toluidine, du bleu de méthylène ou encore de la fuchsine. Les frottis sont mis à l'étuve à 37° ou abandonnés à la température du laboratoire jusqu'à dessiccation; ils sont ensuite plongés dans l'alcool absolu pendant trente à soixante secondes, puis retirés, sans égoutter, et flambés; ils sont ensuite recouverts d'une solution aqueuse de tanin à 5 °/₀ et chauffés, avec la flamme de la veilleuse, jusqu'à apparition de vapeurs; l'émission de ces dernières est maintenue pendant trente secondes; puis on lave à l'eau de conduite, abondamment, pendant le même temps. Sans la sécher, en évacuant simplement l'excès d'eau, on recouvre la lame de la solution colorante : bleu de toluidine phéniqué, bleu de méthylène, fuchsine phéniquée; on chauffe sur veilleuse jusqu'à l'apparition de vapeurs; on maintient à cette température pendant trente secondes, puis on lave à l'eau distillée et on sèche.

Dans les frottis effectués avec des tissus riches en graisse, en particulier avec du foie, on est parfois dans l'impossibilité de colorer les Spirochètes, bien qu'ils soient abondants.

Cet inconvénient peut être facilement évité en observant les précautions indiquées par L. Tribondeau et J. Dubreuil : il faut s'appliquer à faire les *frottis le plus mince possible* et sous forme de traînées étroites et séparées. Pour cela, sectionner le foie du Cobaye et, sur la tranche, prélever un fragment de parenchyme gros comme une lentille; le déposer sur une lame porte-objet et le faire glisser rapidement à la surface du verre en le poussant avec le bistouri de façon à obtenir 2 ou 3 traînées très minces à la coloration ou à la nitratation; laisser sécher; enfin, laver plusieurs fois à l'éther sulfurique de façon à extraire autant que possible les graisses hépatiques.

En somme, toutes les colorations microbiologiques peuvent fournir des images suffisantes; le point le plus important consiste dans l'étalement et surtout dans la fixation. A ce point de vue, les vapeurs d'acide osmique sont ici encore particulièrement recommandables.

B. En faisant converger les images quelque peu disparates fournies par les frottis colorés (pl. II; III; IV et V), il est possible, ainsi que les auteurs nippons l'ont montré les premiers, de se rendre compte de la morphologie du *Sp. icterohemorragiæ*. Sur de telles préparations, ces microorganismes se présentent comme des filaments réguliers, effilés aux extrémités, très ténus, ondulés, isolés ou enchevêtrés les uns dans les autres; leur longueur oscille habituellement autour de 6-9 μ; l'épaisseur est d'environ 0 μ 25 (1).

Les extrémités des Spirochètes sont en général incurvées; quelques spécimens ne présentent qu'une courbure terminale; plus fréquemment, le filament est infléchi de telle sorte qu'il dessine soit un C, soit une S. D'autre part, M. Garnier et J. Reilly signalent des formes en coup de fouet que E. Renaux considère comme des artifices de préparation. Enfin, le corps du parasite présente des spires décrites différemment par les divers auteurs, vraisemblablement en raison des altérations qui résultent de la confection des frottis. R. Inada et ses collaborateurs observent 2 à 3 grandes ondulations ou 4 à 5 petites; Legroux, au moyen du panchrome Laveran, en met en évidence un nombre plus considérable; c'est l'aspect que nous retrouvons notamment sur les frottis bien réussis, colorés par l'albuminate d'argent (pl. II; III, 1). Rappelons cependant que E. Renaux croit « pouvoir affirmer que les formes..... à sinuosités nombreuses sont des formes altérées par la technique..... »; nous avons indiqué déjà (p. 16-17) les objections dont cette conception est passible.

C. Enfin, mentionnons l'existence de cils terminaux que nous avons fait connaître dans une note publiée en 1916 avec A. Vaudremer. Pour la mise en évidence de ce fait de structure, nous avons employé avec avantage surtout les

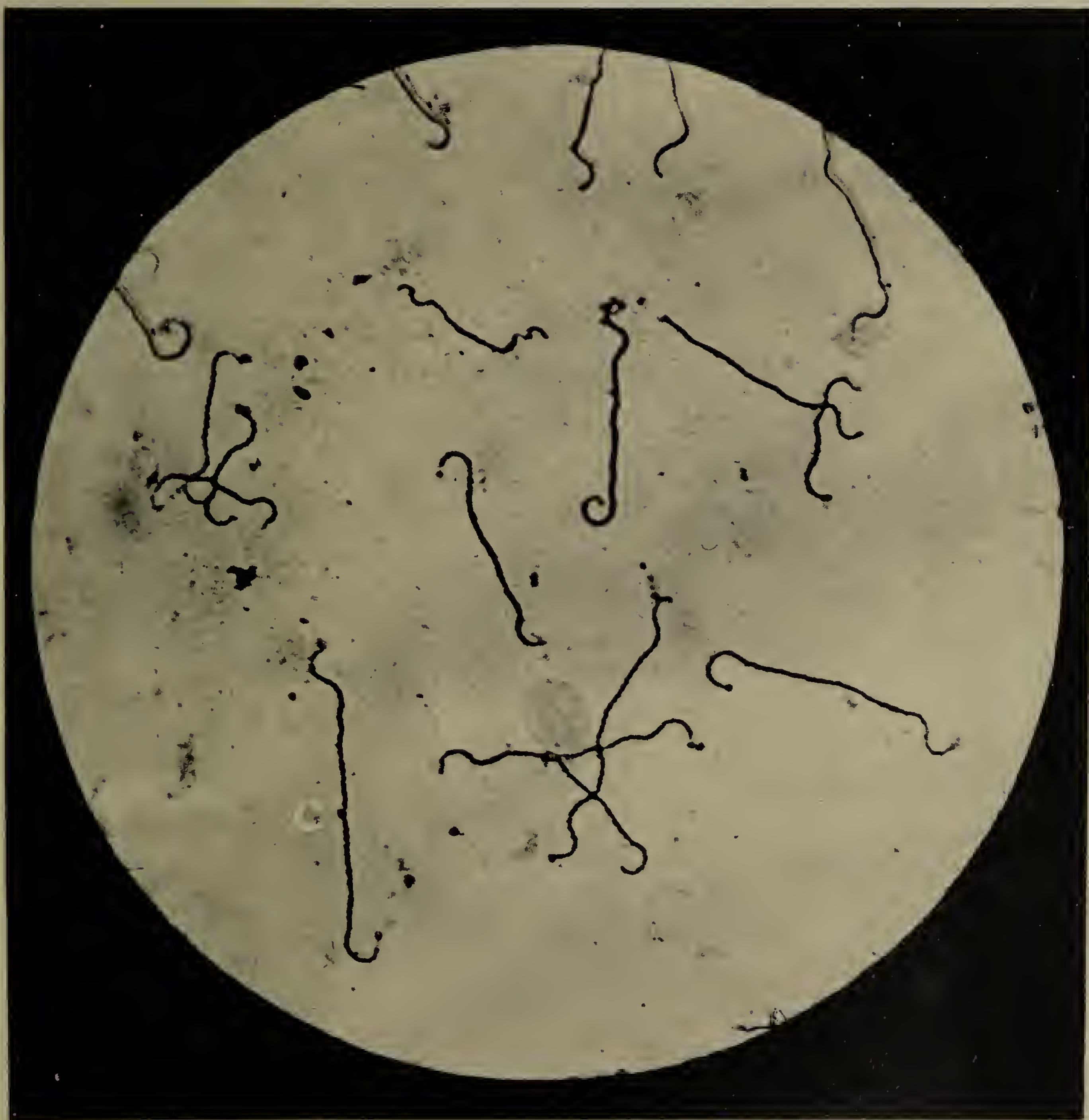
(1) Sous les réserves de l'approximation qu'implique nécessairement la mensuration de microorganismes minuscules, déformés par la fixation et irrégulièrement ondulés.

PLANCHE II

Sp. icterohemorragiæ.

Frottis traité par l'albuminate d'argent En *c*, sphère réfringente.

(Préparation de L. Martin, A. Pettit et A. Vaudremer.)



Jeantet, phot. Imp. Catala frères, Paris


London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
18 FEB. 1925

méthodes de Casares-Gil, de van Ermengem et de Lœffler.

La première ne donne de résultats que sur les étalements extrêmement minces ; elle est, de plus, difficile à réussir. La méthode de van Ermengem est moins aléatoire ; après avoir suivi la technique classique, il y a avantage à colorer au violet de gentiane aniliné alcalin dilué, de façon à obtenir une légère teinte de fond, sur laquelle les Spirochètes se détachent plus nettement. La technique de Lœffler nous paraît la plus recommandable pour le matériel en question ; elle communique au *Sp. icterohemorragiæ* l'aspect suivant (pl. IV) : à un grossissement moyen, le corps présente des alternances de coloration ; avec des objectifs puissants, on constate que celles-ci correspondent aux spires observées sur le microorganisme vivant, mais ici elles sont épaissies et empâtées. Le corps du Spirochète est terminé par des extrémités renflées sur lesquelles viennent s'implanter des flagelles ; ceux-ci sont au nombre de deux, inégalement développés. Notons, en passant, que la présence de cils est un fait de structure déjà signalé pour divers Spirochétidés, en particulier pour le Tréponème de la syphilis par F. Schaudinn, A. Borrel et C. Levaditi, pour le « Spirille » d'Obermeier par F. G. Novy et R. E. Knapp, pour le « Spirille » de la Poule par A. Borrel.

§ 2. *Frottis nitratés.* — La nitratation des frottis est particulièrement recommandable pour la mise en évidence des Spirochètes, en raison de sa valeur démonstrative.

Parmi les méthodes les plus avantageuses, dans le cas présent, nous recommandons le procédé à la largine de Ravaut-Ponselle et le procédé de Fontana-Tribondeau.

A. *Procédé à la largine de Ravaut-Ponselle.* — On peut remplacer sans aucun inconvénient la marque spécialisée en Autriche sous le nom de largine par l'albuminate d'argent ; le produit préparé par notre collègue Agulhon, à l'Institut Pasteur, est excellent. Dans le cas du *Sp. icterohemorragiæ*, la technique en question s'applique exactement comme ses auteurs l'ont indiqué pour le Tréponème de la syphilis (pl. II ; III ; V, 2).

Avec cette méthode, les Spirochètes montrent des spires assez nettes ; ils sont pourvus des cils terminaux déjà décrits, présentant parfois à leur extrémité de petites sphérules (fig. 1 ; pl. III, 2) dont la signification nous échappe. Certains éléments (les plus longs) montrent en leur milieu un point sombre.

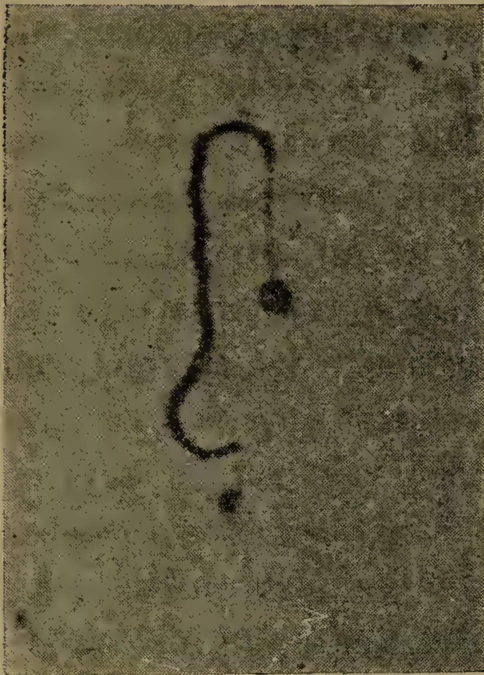


Photo Jeantet.

Préparation de Martin, Pettit et Vaudremer.

Fig. 1. — *Sp. icterohemorragiæ* dont les cils se terminent par des sphérules. (Forme de culture.)

B. *Procédé de Fontana-Tribondeau.* — Ce procédé fournit des résultats comparables à ceux que procure l'albuminate d'argent (fig. 28 et 29). Plus rapide encore et aussi démonstratif, il a été appliqué à l'étude du *Sp. icterohemorragiæ* par M. Favre et N. Fiessinger, puis repris par divers auteurs, notamment par Tribondeau.

Voici une façon de procéder qui nous a constamment fourni de bons résultats : les frottis, étalés en couche très mince (1) sur des lames parfaitement dégraissées, sont fixés pendant cinq minutes dans le milieu ci-dessous :

Formol à 40° du commerce	2 cm³
Acide acétique cristallisable	1 cm³
Eau	100 cm³

On lave ensuite à l'alcool et on laisse sécher spontanément. On mordance pendant une demi-minute, en chauffant sur la flamme de la veilleuse, jusqu'à émission de vapeur, dans la solution de tanin :

Tanin à l'alcool	4 gr.
Eau distillée	100 gr.

(1) Voir ci-dessus, p. 18, le tour de main, préconisé par Tribondeau et Dubreuil.

On lave largement à l'eau de conduite, puis à l'eau distillée. On recouvre alors les frottis de la solution de nitrate d'argent, dont la formule est indiquée ci-après ; on chauffe sur la veilleuse jusqu'à émission de vapeur et on attend que le frottis ait pris une teinte violacée, mordorée, ce qui se produit habituellement au bout d'une demi-minute. On rince à l'eau distillée et on laisse sécher.

Les Spirochètes se détachent très nettement en brun, plus ou moins noir.

La solution de nitrate, dont il est question ici, se prépare de la façon suivante : dans un récipient de 10 cm^3, on verse une solution d'azotate d'argent à 5 °/₀ ; on ajoute goutte à goutte de l'ammoniaque qui finit par provoquer un précipité se dissipant rapidement; on continue à ajouter de l'ammoniaque jusqu'à ce que la solution soit légèrement opalescente et non point claire comme de l'eau de roche; si ce point est dépassé, on peut ajouter un supplément de nitrate et répéter l'opération initiale.

Lorsque les frottis sont effectués avec un tissu très riche en graisse, les Spirochètes, quoique nombreux, peuvent ne point réduire l'azotate; il est facile de remédier à cet inconvénient, en arrosant à plusieurs reprises la lame d'éther sulfurique, après passage par l'alcool (formol acétique, alcool-éther, alcool-tanin, etc...).

C. Notons, enfin, avec nombre d'auteurs (R. Inada, Y. Ido, R. Hoki, R. Kaneko et H. Ito, A. Stokes, J. A. Ryle et W. Tytler, etc...) que les procédés de nitratation pyridinique échouent alors que la nitratation simple fournit de bons résultats. Cette constatation a amené A. Ch. Hollande à supposer que le Spirochète était imprégné d'un lipoïde s'opposant à la réduction du nitrate d'argent; en réalité, le traitement des frottis par les solvants des graisses montre que les substances grasses qui s'opposent à la réaction appartiennent au tissu (foie notamment) qui a servi à effectuer l'étalement. Néanmoins, conclut A. Ch. Hollande, « bien que les lipoïdes, qui entravent l'imprégnation des Spirochètes ictérohémorragiques, n'appartiennent pas en propre

PLANCHE III

1. — *Sp. icterohemorragiæ.*

Frottis traité par l'albuminate d'argent.

Spires et cils.

2. — *Sp. icterohemorragiæ.*

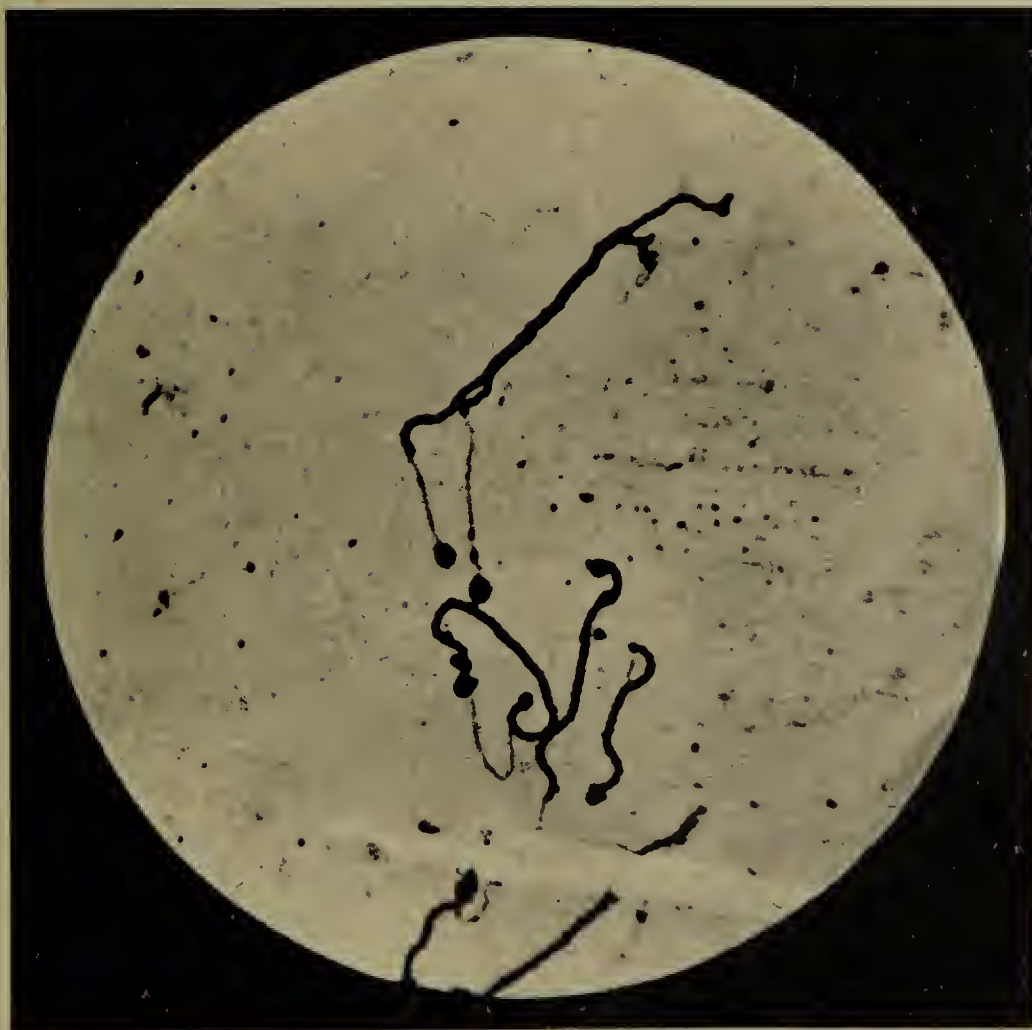
Frottis traité par l'albuminate d'argent.

Un groupe de Spirochètes avec cils terminés par des sphérules.

(Préparations de L. Martin, A. Pettit et A. Vaudremer.)



1



2

Jeantet, phot. Imp. Catala frères, Paris

au corps des Spirochètes, ils permettent néanmoins de différencier le *Sp. icterohemorragiæ* d'autres éléments voisins, tels que *Treponema pallidum* et *Sp. dentium*. La réaction microchimique que j'ai signalée demeure donc entière. Elle consistera à mélanger sur lame de verre la pulpe fraîche du foie de Cobaye avec les Spirochètes à étudier et à effectuer l'imprégnation par la méthode pyridino-argentique après fixation soit à l'alcool seul, soit à l'alcool-éther.

Les Spirochètes ictérohémorragiques ne s'imprégneront pas après fixation par l'alcool, mais s'imprégneront après fixation à l'alcool-éther, tandis que *Sp. dentium* et *Treponema pallidum* s'imprégneront dans les deux cas. Il est donc possible..... que ce caractère différentiel puisse être utilisé comme moyen de diagnose dans la suite, en présence de Spirochètes morphologiquement semblables au Spirochète ictérohémorragique ».

§ 3. *Frottis à l'encre de Chine.* — Dans le cas présent, ce procédé n'a guère à son actif que sa simplicité; les spires sont peu nettes; pour cette raison, il peut exposer à des confusions et il a entraîné des erreurs de diagnostic.

§ 4. *Coupes après nitratation.* — A. Cette technique est excellente pour mettre en évidence les Spirochètes qui apparaissent avec une abondance que ne laissent souvent soupçonner ni l'observation des frottis, ni même l'examen ultramicroscopique; elle est à peu près la seule qui permette de déterminer la topographie des parasites; en revanche, elle communique à ceux-ci un aspect assez inattendu : le filament mince et délié qui, dans les autres méthodes, représentait le Spirochète, s'est transformé ici en un bâtonnet empâté, courtaud, à peine spiralé, dans lequel presque rien ne rappelle plus l'élégante hélice qui caractérise le *Sp. icterohemorragiæ* (fig. 2 et 3; pl. V, 3).

B. La nitratation des pièces s'effectue, soit suivant l'ancienne méthode (sans pyridine) indiquée dans tous les manuels; soit suivant une méthode proposée récemment

par Y. Manouélian et présentant trois avantages : rapidité, précision de l'imprégnation et possibilité de colorer les noyaux cellulaires.

Voici en quoi le procédé consiste, d'après son auteur : fixer des fragments de 1 millimètre d'épaisseur, pendant une demi-heure à deux heures dans le formol à 10 %, le formol-alcool (1) ou l'alcool à 96°. Laver à trois reprises au moins et à dix minutes d'intervalle dans l'alcool à 90°.



Fig. 2. — *Sp. icterohemorragiæ.*
Coupe de foie de Cobaye après nitratation.

Mettre les fragments dans un flacon à large goulot (jaugeant de 60 à 100 cm³), rempli à moitié d'eau distillée; au bout de quelques minutes, ils tombent au fond. Renouveler l'eau distillée. Imprégner en versant dans le flacon une solution de nitrate d'argent à 1 %, dont la température ne doit pas dépasser celle du laboratoire; porter le tout dans une étuve à 56°, l'y laisser séjourner de quarante minutes à une heure.

Retirer le flacon de l'étuve, prendre délicatement les

(1) Formol, 10 volumes; alcool à 90°, 90 volumes.

pièces avec une pince en acier soigneusement paraffinée (1) et laisser tomber les pièces dans le mélange suivant fraîchement préparé :

Acide pyrogallique en solution aqueuse à 2 °/₀ .	90 cm³
Formol	10 cm³

Nous employons aussi, et de préférence, le réducteur de



Fig. 3. — *Sp. icterohemorragiæ.*
Coupe de rein de Cobaye après nitratation.

van Ermengem que nous recommandons surtout pour l'étude du Spirochète d'Inada et Ido (2).

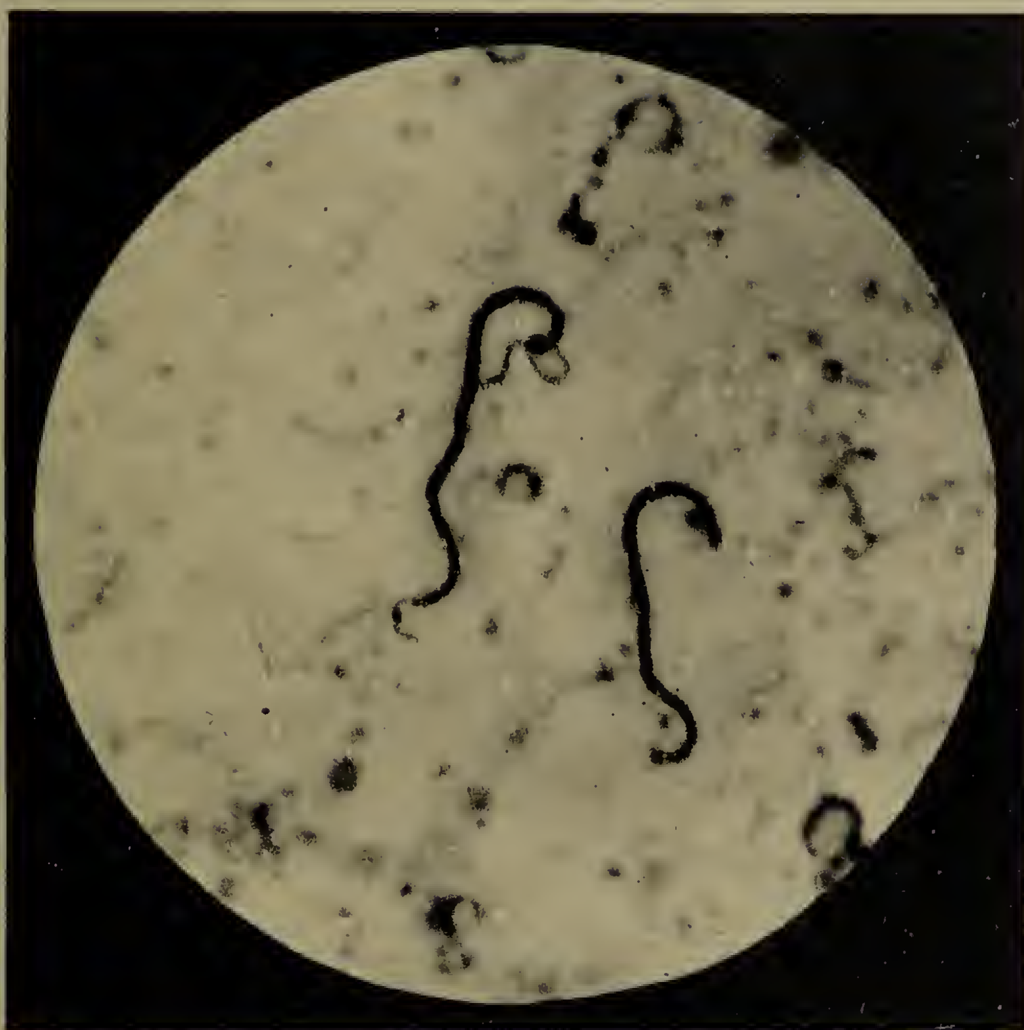
Acide gallique	5 gr.
Tanin	3 gr.
Acétate de soude.	10 gr.
Eau distillée	350 gr.

(1) Paraffine fusible à 70°.
(2) Les essais d'Y. Manouélian ont été effectués sur des pièces que nous avions fixées à son intention.

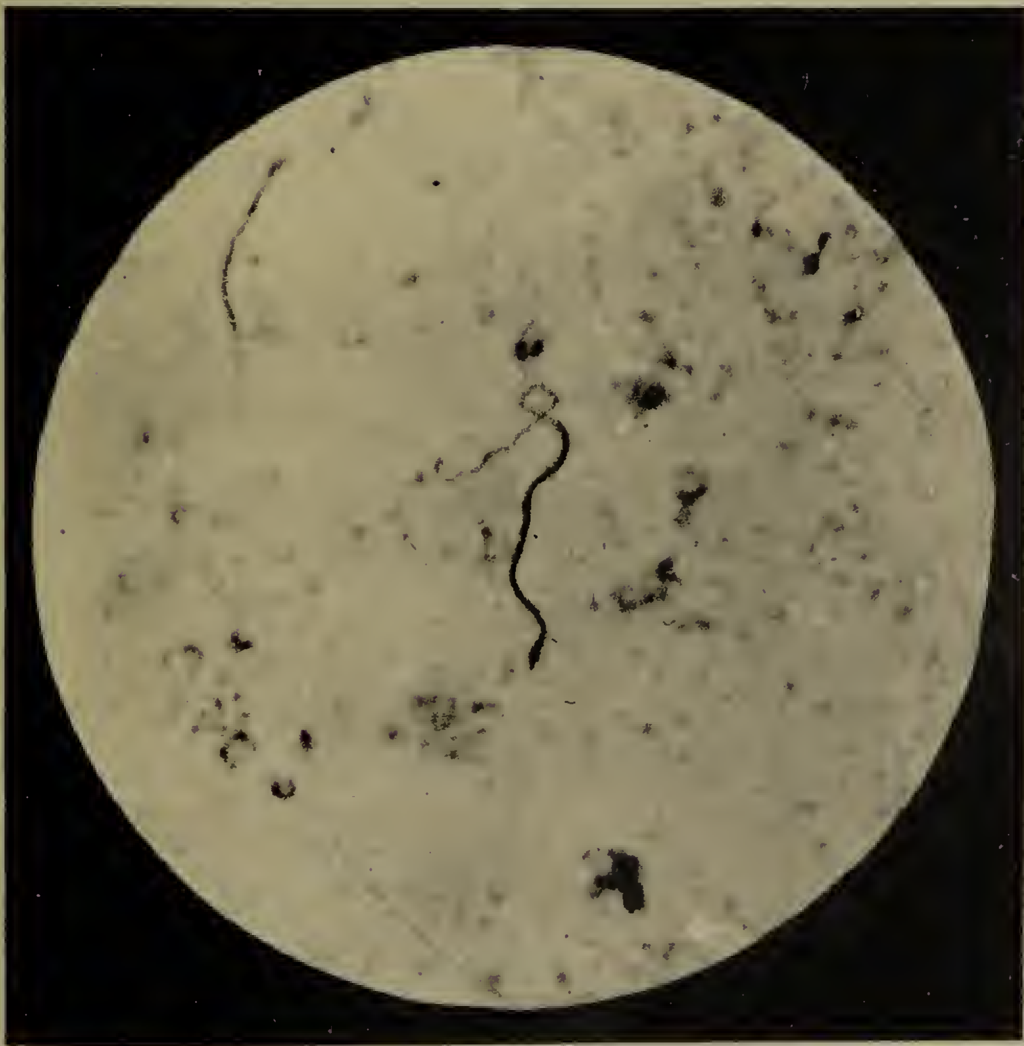
PLANCHE IV

1 et 2. — *Sp. icterohemorragiæ* avec cils.

Frottis traité par la méthode de Lœffler.



1



2

Jeantet, phot. Imp. Catala frères, Paris


London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
18 FEB. 1925

Nous nous servons volontiers d'un mélange *fort* ainsi composé :

Acide gallique	7 gr.
Tanin	3 gr. 50
Acétate de soude.	14 gr.
Eau distillée	350 gr.

En une demi-heure la réduction est déjà faite. On peut d'ailleurs laisser séjourner les pièces dans le réducteur pendant quarante-huit heures.

Inclusion à la paraffine par la technique habituelle. Deux heures suffisent amplement pour cette opération. En refroidissant le bloc de paraffine sous un jet continu d'eau fraîche pendant une dizaine de minutes, on peut immédiatement pratiquer les coupes.

Si on désire colorer les coupes, on emploie l'une des teintures suivantes et, de préférence, la troisième.

1° Mélange de Giemsa. Colorer par ce mélange non dilué pendant quelques minutes, laver à l'eau, différencier à l'alcool absolu additionné d'une petite quantité d'essence de girofle. Éclaircissement à l'essence de bergamote; xylol, baume.

2° Bleu de toluidine. Colorer par une solution concentrée de bleu de toluidine, différencier à l'alcool additionné de quelques gouttes du mélange éther-glycérine ; ensuite, comme ci-dessus.

3° Rouge neutre-bleu de méthyle (Y. Manouélian). Les coupes sont traitées pendant deux minutes par une solution aqueuse à 1 °/₀ de bleu de méthyle, puis lavées rapidement à l'eau ; ensuite, colorer pendant deux minutes par une solution aqueuse saturée de rouge neutre étendue de son volume d'eau distillée ; différencier à l'alcool absolu (1), xylol, baume.

§ 5. *Structure telle qu'elle ressort de l'examen des préparations.* — Les diverses techniques modifient plus ou moins

(1) Si la décoloration est insuffisante, ajouter à l'alcool absolu de l'essence de bergamote ou de l'essence de girofle.

PLANCHE V

1. — Foie de Cobaye spirochétosique. Biéosinate de Tribondeau.

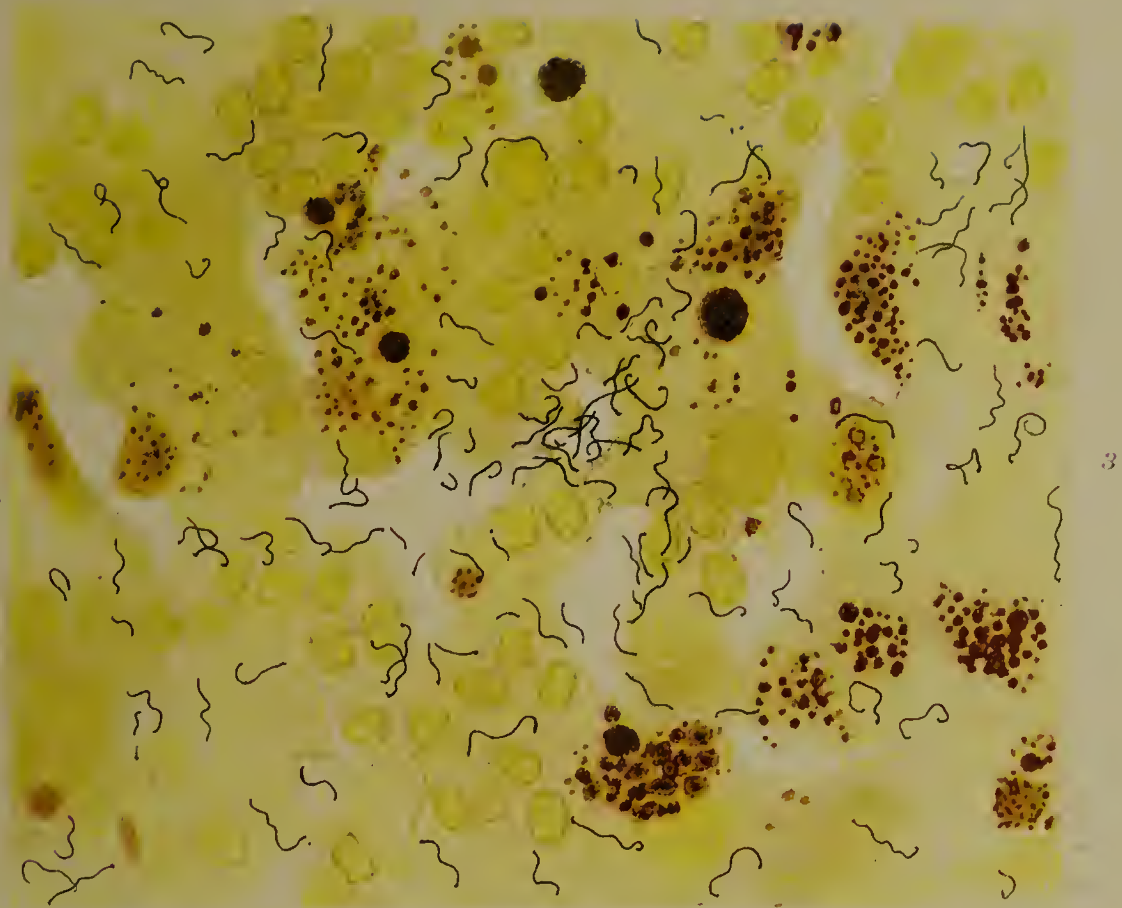
s, *Sp. icterohemorragiæ*.

2. — Foie de Cobaye spirochétosique. Albuminate d'argent.

s, *Sp. icterohemorragiæ*.

3. — Surrénale de Cobaye spirochétosique. Coupe après nitratation.

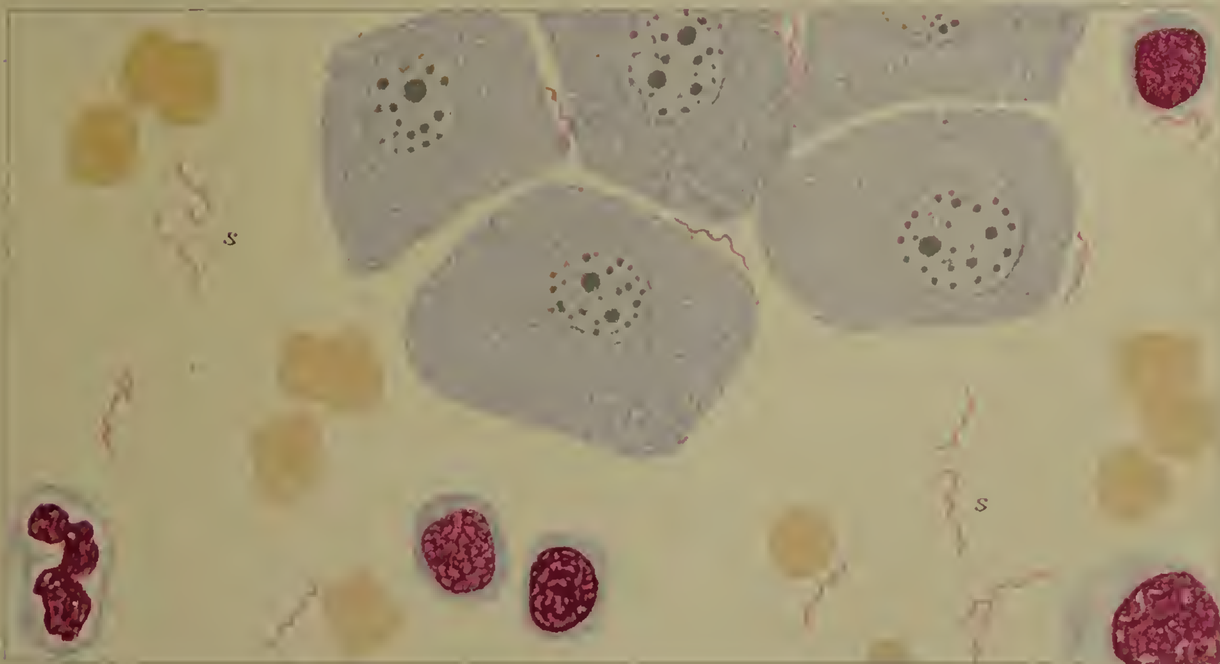
Les *Sp. icterohemorragiæ* affectent l'apparence de filaments noirs enchevêtrés.



3



2



1

C. CONSTANTIN del. lith. Imp. LAFONTAINE.

sensiblement la structure réelle du Spirochète (pl. V). En particulier, l'hélice est toujours déformée : les spires sont empâtées et, dans certains procédés, elles disparaissent presque complètement; c'est en particulier le cas des micro-organismes imprégnés à l'argent par l'ancienne méthode (sans pyridine); d'autre part, sous l'influence de la plupart des colorants et des sels d'argent, le parasite s'épaissit; il peut ainsi revêtir l'aspect d'une sorte de grossier fragment de vermicelle. Enfin, les cils et les boules, qui terminent parfois ceux-ci, ne sont décelables que sur les frottis. En ce qui concerne les premières de ces formations, bien que l'examen *in vivo* ne permette pas d'en contrôler l'existence, il est vraisemblable qu'il s'agit bien d'un fait de structure réel et non point d'un artifice de préparation ; quant aux sphérules qui terminent parfois les cils, aucun fait ne nous permet d'en comprendre la signification : jusqu'à plus ample informé, nous nous bornerons à les considérer comme un effet curieux des réactifs, en particulier des albuminates d'argent.

SECTION II

CULTURES

I. — Premiers essais des Japonais.

Sur ce point, comme sur beaucoup d'autres, ce sont les médecins japonais qui ont été nos initiateurs. Dès le printemps de 1915, R. Inada et Y. Ido réussissaient à conserver le Spirochète vivant pendant treize et dix-sept jours. En mai, ils observaient sa multiplication et étaient à même de le cultiver en série; à cette époque, ils le conservaient pendant cinq générations et le microorganisme survivait, hors du corps de l'animal, pendant deux mois; le milieu employé était celui de H. Noguchi, sous couche d'huile de vaseline, dans lequel le rein de Cobaye remplaçait le même organe du Lapin.

En outre, les auteurs japonais mettaient en lumière un fait important : le développement du *Sp. icterohemorragiæ* n'est possible qu'à une température notablement inférieure à celle du corps des Mammifères; à + 37°, une culture abondante ne tarde pas à disparaître et l'optimum paraît être compris entre + 22° et + 25°.

Quelques mois plus tard, sous l'inspiration de R. Inada, la question était reprise par Y. Ido et H. Matsuzaki dans un mémoire du *Journal of experimental Medicine*, où ces auteurs préconisaient toute une série de milieux nouveaux à la fois solides et liquides :

Milieux solides : agar ou gélatine au sang.

Milieux liquides : sérum sanguin d'Homme ou de Bœuf, dilué avec une égale quantité d'eau distillée ou liquide d'ascite ou liquide pleural, tyndallisés pendant une demi-heure, plusieurs fois de suite, entre 50-60°.

Avec ces divers milieux, les auteurs japonais ont obtenu des cultures satisfaisantes (1).

Nous jugeons inutile de multiplier ici les formules de milieux de culture qui ont fourni des résultats plus ou moins satisfaisants aux divers auteurs; nous nous attacherons surtout à préciser les conditions d'emploi du milieu qui jusqu'ici nous a paru assurer un rendement pratique.

II. — Préparation des milieux de culture.

§ 1. *Milieu au sérum de Lapin-eau physiologique.* — Indiqué par Reiter et Ramme, le milieu en question se compose d'eau physiologique à 8,5 °/₀₀ et de sérum de Lapin. Les animaux sont saignés à la carotide au moyen d'une grosse aiguille à ponction, raccordée par un tuyau de caoutchouc à un tube de verre; le sang est recueilli dans des tubes étroits, de 100 cm^3 environ de contenance; après rétraction du caillot, le sérum est additionné d'eau physiologique à 8,5 °/₀₀ dans la proportion de 1 partie de sérum pour 5 de solution saline; le mélange est filtré sur bougie Chamberland et réparti en tubes renfermant de l'huile de vaseline stérilisée; ces derniers sont finalement tyndallisés à 56°, pendant trente minutes, trois jours de suite. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les milieux préparés depuis plusieurs semaines. On peut varier la formule précédente : sérum de sang de Bœuf, 1 cm^3 et eau physiologique à 8,5 °/₀₀, 9 cm^3; sérum de sang de Bœuf, 1 cm^3 et liquide de Ringer ou liquide de Locke, 9 cm^3. Mais, nous le répétons, jusqu'à présent, aucun milieu ne nous a donné de meilleurs résultats que le mélange à 1/5 de sérum de Lapin et d'eau physiologique; c'est celui que nous utilisons pour

(1) Ces données ont été partiellement contestées par H. Noguchi. Les divergences nous semblent sans grande importance, car le fait fondamental, la possibilité de cultiver *in vitro* le *Sp. icterohemorragiæ*, est définitivement acquise à R. Inada et à ses collaborateurs, en particulier à Y. Ido et H. Matsuzaki.

conserver les souches et pour obtenir les cultures destinées à immuniser les Chevaux producteurs de sérum.

P. Uhlenhuth a simplifié considérablement la formule précédente : à 1 cm³ de sérum de Lapin, il ajoute simplement 30 cm³ d'eau de conduite ; la réussite des cultures serait de règle à condition que le milieu soit exempt de souillure ; cet auteur a été ainsi amené à ensemencer directement le sang de Cobaye spirochétosique dans l'eau de conduite (1 de sang, 30 d'eau) : comme dans la plupart des cas, on obtiendrait ainsi une multiplication des microorganismes, P. Uhlenluth a proposé d'appliquer cette technique au diagnostic de la spirochétose chez l'Homme.

Pour notre part, l'ensemencement de quelques gouttes de sang de Cobaye dans un tube renfermant le mélange sérum de Lapin-eau physiologique nous a fourni des résultats positifs beaucoup plus constants.

§ 2. *Milieux divers.* — Ultérieurement, diverses formules ont été préconisées. Nous signalerons ici les milieux proposés par H. Noguchi, qui conviendraient spécialement pour l'isolement des Spirochètes :

Milieu A.

Sérum de Lapin.	1,5 vol.
Solution de Ringer.	4,5 —
Plasma citraté.	1 —
Huile de vaseline	

Milieu B.

Sérum de Lapin	1,5 vol.
Solution de Ringer.	4,5 —
Gélose à 2 °/₀	1 —
Huile de vaseline.	

Milieu C.

Sérum de Lapin	1,5 vol.
Solution de Ringer.	4,5 —
Gélose à 2 °/₀	1 —

Après solidification, ajouter :

Sérum de Lapin	1,5 vol.
Solution de Ringer	4,5 —
Huile de paraffine.	

Noguchi admet que la culture est plus précoce dans le milieu A que dans le milieu B ; en revanche, au bout d'un mois, un plus grand nombre de Spirochètes survivent dans ce dernier.

Lorsqu'on se propose d'obtenir des quantités notables de culture, Noguchi recommande l'emploi de fioles à long col de 50 à 100 cm^3, rempli seulement à la moitié ou au tiers. Enfin, les races entraînées à vivre sur les milieux A, B, C fournissent un excellent développement sur le milieu suivant :

Sérum de Cheval ou de Mouton	1 vol.
Solution de Ringer	3 —

D'après notre expérience personnelle, aucun sérum ne fournit des cultures aussi abondantes que celui du Lapin.

III. — Conditions des cultures.

§ 1. *Température.* — Le *Sp. icterohemorragiæ* se cultive à toutes les températures comprises entre 10° et 37°. Passé 37°, la multiplication s'effectue difficilement, si même elle ne cesse pas complètement et à 42° le microbe ne pousse plus. D'une façon générale, on peut admettre que, dans les limites sus-indiquées, la culture progresse d'autant plus rapidement que la température est plus élevée ; d'autre part, elle persiste d'autant plus longtemps qu'elle a mis plus de temps à atteindre son maximum de densité. Pour notre part, après de nombreux essais, nous avons adopté la température de 29°-30°, elle assure des résultats réguliers aussi bien pour la conservation des souches que pour les cultures destinées à l'immunisation des Chevaux. H. Noguchi estime, cependant, que l'optimum est compris entre 30° et 37°.

§ 2. *Valeur comparée des divers sérums.* — Parmi les divers sérums de Mammifères expérimentés (1), un très petit nombre, ceux du Bœuf, du Cheval et surtout du

(1) C'est à tort que H. Noguchi nous attribue l'opinion que le sérum de Veau dilué au 1/10 dans l'eau physiologique serait approprié à l'obtention des cultures du *Sp. icterohemorragiæ*.

Lapin fournissent des cultures plus ou moins abondantes ; à ce point de vue, il est à noter qu'alors que ce Rongeur est, en général, réfractaire au virus de la spirochétose, son sérum convient parfaitement à la culture du *Sp. ictero-hemorragiæ*. C'est d'ailleurs là une constatation faite assez fréquemment pour divers Microbes, en particulier pour plusieurs Protozoaires, tels les Hémamibes du paludisme, les Piroplasmes, les Hémogrégarines qu'on n'a pas encore réussi à cultiver *in vitro* dans le sérum même des animaux qu'ils parasitent.

Cette opinion est corroborée par les résultats consignés dans le tableau ci-dessous, dressé, en partie, d'après les indications fournies par H. Noguchi.

ESPÈCES zoologiques	DEGRÉ de réceptivité	NOMBRE de volumes d'eau physiologique (1) ou de solution de Ringer à ajouter à un volume de sérum.	RÉSULTATS des cultures dans le mélange
Mouton.	Réfractaire.	3	Peu favorables
Cobaye	Extrêmement sensible.	2	Moins favorables que le Lapin.
Cheval	Réfractaire.	3	Assez bons.
Veau		4-9	Assez bons.
Chèvre		3	Assez bons.
Ane			Nuls.
Porc			Peu favorables.
Rat.	Héberge le Spirochète comme commensal.		Défavorables.
Homme (Sérum frais de syphilitique)		1-3	Peu favorables.

§ 3. *Réaction des milieux de culture.* — Une seconde condition formelle, d'après H. Noguchi, est représentée par la réaction du milieu de culture, qui doit être faiblement alcaline, de l'ordre de celle du sérum sanguin.

La plus légère acidité serait incompatible avec le dévelop-

(1) Dans certains cas, H. Noguchi ajoute une petite proportion de gélose.

pement du Spirochète : c'est ainsi que les microorganismes éliminés hors du corps humain par l'urine ne survivent guère plus d'une vingtaine d'heures ; mais, si on neutralise, ou mieux si on alcalinise très légèrement l'urine, la mort des Spirochètes est retardée au delà du terme normal ; bien plus, si on ajoute des aliments convenables, les *Sp. icterohemorragiæ* y persistent pendant une dizaine de jours.

Dans l'urine du Cobaye, les parasites survivent assez longtemps pour que cette excrétion permette d'expédier le virus au loin : nombre de nos confrères français et étrangers ont pu transmettre à l'animal la spirochétose ictéro-hémorragique au moyen d'urine prélevée aseptiquement dans la vessie, répartie en tubes scellés et soumise à un voyage de 1 à 3 jours.

Au point de vue spécial qui nous occupe ici, il est intéressant de rappeler les chiffres obtenus par H. Noguchi au point de vue de l'alcalinité des divers sérums. Si à 2 cm^3 de sérum de Mouton, d'Ane ou de Cochon, on ajoute 3 cm^3 d'eau distillée, il faut 0,4 cm^3 de solution décinormale d'acide chlorhydrique pour provoquer une réaction neutre ; au contraire, le sérum de Lapin, dont on sait la valeur pour les cultures de Spirochètes, a une réaction beaucoup plus faible : 0,2 cm^3 de la même dilution d'acide chlorhydrique suffit pour obtenir la neutralisation ; 0,35 cm^3 provoque une réaction acide. Ajoutons, enfin, que le sérum de Cheval se tient entre ces cas extrêmes.

Plus discutée est la question du besoin en oxygène de *Sp. icterohemorragiæ*. H. Noguchi n'hésite pas à conclure que ce microorganisme est un aérobie obligatoire ; tout obstacle à la pénétration de ce gaz est défavorable à l'obtention de cultures.

Mais cette opinion est loin d'être admise sans conteste et le fait que la présence d'une couche d'huile de vaseline favorise la multiplication des Spirochètes ne paraît pas en sa faveur.

IV. — Développement des cultures.

§ 1. *Ensemencement des cultures.* — L'isolement du *Sp. icterohemorragiæ* est, en général, assez aisé : dans une vingtaine de tubes renfermant 10 cm^3 du mélange sérum de Lapin-eau physiologique sous couche d'huile de vaseline, on dépose des fragments de surrénale et de foie de Cobaye ictérique ; au bout de quelques jours, on obtient ainsi un nombre variable de cultures. Avec le sang prélevé 24-48 heures avant la mort de l'animal, les résultats positifs sont encore plus constants : 2 à 4 tubes, ensemencés avec quelques gouttes, suffisent dans la majorité des cas. En procédant de cette manière, quelques tubes deviennent le siège d'une multiplication assez abondante ; les microorganismes isolés survivent plus ou moins longtemps, mais, dans quelques cas seulement, ils peuvent être repiqués avec succès. A ce propos, il importe de noter que les cultures de Spirochètes ne se comportent pas comme celles des Bactériacées ; les réensemencements exigent une quantité notable de culture et, pour un tube renfermant 10 cm^3 du mélange sérum de Lapin-eau physiologique, nous employons plusieurs grosses gouttes ; on échouerait fréquemment si on se bornait à réensemencer avec une anse de culture. Une fois les microorganismes habitués au milieu, les repiquages se font aisément et, cela pendant des mois, peut-être même pendant des années. A 29°-30°, les souches entraînées fournissent très rapidement des cultures. Dès le 4e jour, parfois même dès le 2e, on y voit apparaître quelques rares Spirochètes, qui augmentent rapidement en nombre de façon à atteindre la densité maxima, vers le 10e ou le 12e jour ; évidemment, il ne s'agit là que de dates approximatives, variables suivant une foule de facteurs, notamment la température, l'importance de la masse d'ensemencement, etc. Dans le milieu sérum de Lapin-eau physiologique, maintenu à 29°, les cultures persistent en bonne condition pendant une vingtaine de jours ; au bout d'un mois, elles tendent vers la terminaison.

§ 2. *Morphologie des Spirochètes des cultures.* — A. D'une façon générale, les microorganismes des cultures reproduisent la morphologie de ceux observés dans les humeurs et tissus des animaux sensibles au virus. Nous avons donc encore affaire à des organismes constitués par un filament très finement spiralé, dont l'agencement n'est bien mis en évidence que par un ultramicroscope puissant (pl. I, 1 et 2). Contrairement à l'affirmation d'un petit nombre d'auteurs, dès leur apparition dans le milieu de culture, les Spirochètes (1) nous ont toujours apparu comme des éléments hélicoïdaux; par conséquent, nous nous refusons à considérer l'aspect spiralé comme un signe de dégénérescence; c'est pour nous, au contraire, la caractéristique structurale du *Sp. icterohemorragiæ* aussi bien dans les cultures que dans les parenchymes organiques. Si on tenait à établir une différence entre ces deux espèces de formes, peut-être conviendrait-il de la chercher dans l'activité et la mobilité qui nous ont paru moindres *in vitro* que dans l'organisme animal. Mais nous devons noter que, pour Cesa-Bianchi les Spirochètes des cultures sont animés de mouvements plus rapides que ceux qu'on observe *in vivo*. Ces divergences tiennent peut-être à certaines conditions de cultures, à leur âge notamment.

B. En dehors de la forme spiralée qui nous est bien connue, les cultures ne tardent pas à présenter de nouveaux éléments : *a*, des formes longues ; *b*, des amas sphéroïdaux; *c*, des formes à spires relâchées (fig. 4); *d*, des corpuscules globuleux.

a. Sous le terme de formes longues, nous désignons des Spirochètes dont la taille atteint couramment le double des dimensions habituelles ; parfois, ceux-ci présentent en leur milieu l'image d'une sphère réfringente (pl. II); nous ne saurions affirmer qu'il s'agit d'une formation réelle et non point d'un simple jeu de lumière; nous nous bornerons à

(1) Il s'agit ici, bien entendu, des formes jeunes et non point des anciens éléments qui ont servi à l'ensemencement.

indiquer que la microphotographie corrobore l'impression visuelle directe et que les images ultramicroscopiques concordent avec celles fournies par les frottis colorés ou nitratés. Quelle que soit la signification à attribuer définitivement à la sphérule en question, un fait est certain, c'est que celle-ci figure une sorte d'axe autour de laquelle les deux segments décrivent des mouvements indépendants. Pendant fort longtemps, nous avons suivi à l'ultramicroscope les formes longues dans l'espoir de surprendre la division transversale du parasite, mais, malgré des examens répétés, notre attente fut déçue. Nous avions à peu près renoncé à constater le phénomène en question lorsque, inopinément, il se réalisa devant nous ; depuis lors nous l'observons avec une grande fréquence ; le tout est d'examiner les tubes au moment favorable, cette scission paraissant s'opérer par poussées.

b. Les amas, dont il a été fait mention précédemment, sont irrégulièrement sphériques ; ils peuvent atteindre des dimensions assez considérables que nous ne saurions préciser faute d'appareil de mensuration applicable à l'ultra microscope ; pour fixer les idées nous admettrons que leur diamètre peut atteindre une cinquantaine de μ ; ils sont constitués (pl. I, 2) par des Spirochètes si étroitement enchevêtrés qu'ils se confondent en une masse compacte dans laquelle on ne saurait plus discerner les filaments spiralés caractéristiques ; mais, à la périphérie, un certain nombre de microorganismes émergent du noyau et sont animés de mouvements actifs : ils sont très facilement reconnaissables à leur structure.

Pendant une quinzaine de jours au moins, souvent pendant un laps de temps plus considérable, on est assuré de retrouver dans les cultures des formes spiralées répondant au schéma précédent. Mais, à certains moments, on y constate la présence de deux sortes d'éléments qui restent à décrire.

c. La première catégorie est représentée par des filaments encore spiralés, mais qui diffèrent nettement de la forme

habituelle (fig. 4) : la spirale fine et serrée, qui est l'attribut essentiel de cette dernière, s'est détendue et revêt l'aspect d'un grossier ressort dont le pas s'est considérablement accru ; dans quelques cas même, l'apparence est celle d'une



Fig. 4. — Formes diverses du *Sp. icterohemorragiæ* observées dans une culture âgée. (Dessin légèrement schématisé, à l'ultramicroscope, par le Dr J. Bablet.)

étroite bande de papier qu'on aurait frisée au couteau. Il est à noter que ces deux dernières figures ne s'observent que dans les cultures âgées ; il est donc à supposer qu'il s'agit d'une forme de dégénérescence, que des transitions insensibles relient, d'ailleurs, au type normal. Plus ou moins longtemps

après l'apparition de ces Spirochètes à spires relâchées, les cultures commencent à s'appauvrir progressivement : les microorganismes deviennent moins mobiles, granuleux; ils se pelotonnent sur eux-mêmes, se fragmentent et finalement disparaissent. C'est la mort par sénescence; ultérieurement, nous apprendrons à connaître un autre mode de destruction, la lyse (p. 47).

d. La dernière catégorie d'éléments est de beaucoup plus énigmatique et, sans préjuger de leur signification, nous devons nous borner à quelques faits d'observation; ceux-ci peuvent se résumer brièvement : à certaines phases de la culture, en particulier, au début, avant l'apparition des formes typiques et, à la fin, postérieurement à la disparition de ces dernières, le milieu renferme des corpuscules arrondis, approximativement de la taille d'un Staphylocoque, par conséquent plus volumineux que les globules en suspension dans tous les sérums; jusqu'à présent, nous n'avons pu constater aucune relation entre ces formations (1) et les Spirochètes proprement dits; mais, étant donnée notre ignorance complète de leur nature, nous signalerons ici les faits suivants bien qu'ils ne soient point démonstratifs : si, avec un milieu de culture renfermant uniquement des corpuscules globoïdes, on ensemence un nouveau tube, on peut y voir apparaître des formes spiralées; d'autre part, soumettons à 37° une culture riche en Spirochètes typiques, obtenue à 29-30°; au bout d'un certain nombre de jours, ces derniers disparaissent et on n'observe plus que des corpuscules globuleux; si on maintient ensuite la culture à la température de + 29-30°, au bout de quelques jours, on assiste à la réapparition des formes à hélice. Si nous rappelons ces constatations, ce n'est pas que nous nous méprenons sur leur manque de valeur probante : en effet, on ne saurait affirmer que quel-

(1) La destruction des Spirochètes peut aboutir également à la formation des corpuscules arrondis; mais on ne saurait les confondre avec les globules envisagés ici.

ques rares Spirochètes spiralés, échappés à un examen ultramicroscopique même attentif, ne suffisent pas pour perpétuer la souche. Mais nos observations complètent celles effectuées par H. Reiter et Ramme. Suivant ces auteurs, l'épanouissement des cultures se produit entre la deuxième et la troisième semaine; le déclin ne tarde guère; alors apparaissent des corpuscules arrondis, colorables pour le mélange de Giemsa, dérivés des nodosités ou des bourgeons que présenteraient certains Spirochètes et qui seraient peut-être assimilables à des formes latentes, à des spores. Enfin, H. Huebener et Reiter retrouveraient ces dernières dans les cadavres des animaux spirochétosiques et se demandent si elles ne représenteraient pas alors des formes sexuelles (?).

§ 3. *Virulence des cultures.* — En somme, les cultures permettent la conservation d'une forme principale qui, morphologiquement, ne diffère pas de celle qui vit au sein des parenchymes organiques. Mais alors qu'au point de vue structural, le Spirochète ne présente pas de modifications sensibles, sa virulence subit le plus souvent des variations manifestes. Tous les auteurs, qui ont entretenu des cultures pendant quelque temps, déclarent que celles-ci deviennent progressivement de moins en moins nocives pour le Cobaye; toutefois, les chiffres ne concordent pas.

Pour notre part, voici ce que nous avons constaté : au début, 0,5 cm^3 de culture infectait à coup sûr le Cobaye; après un certain nombre de réensemencements, pour obtenir ce résultat, il fallait inoculer 1 cm^3; au bout de quatre à cinq mois, nombre de Cobayes résistaient à 1 et 2 cm^3; enfin, 5 cm^3 d'une culture provenant d'une souche isolée depuis un an tuaient la plupart des Cobayes, mais la mort survenait au bout d'une quinzaine de jours et, à la nécropsie, on ne constatait ni parasite ni ictère, mais simplement quelques hémorragies discrètes au niveau de l'épididyme et des ganglions cruraux.

§ 4. *Résultats fournis par les cultures.* — De l'ensemble des faits relatifs à la culture du *Sp. icterohemorragiæ* se

dégagent plusieurs notions : au cours de son évolution, ce microorganisme revêt probablement diverses formes; dans certaines conditions, il paraît se réduire à des corpuscules sphériques ; sous son aspect typique, il est constitué par une hélice, surtout appréciable sur l'organisme vivant, exempt des déformations et des empâtements que provoquent les étalements et les réactifs. Au début, les spires sont remarquablement serrées; par conséquent, la structure hélicoïdale est plus difficilement perceptible et c'est vraisemblablement la raison qui la fait nier par certains auteurs; au fur et à mesure que les générations se succèdent, le pas de l'hélice s'accroît progressivement; celle-ci devient donc plus apparente et elle est alors admise par presque tous les auteurs. D'autre part, la virulence du *Sp. icterohemorragiæ*, cultivé dans le milieu de sérum de Lapin-eau physiologique, s'atténue dans un laps de temps qu'on ne saurait préciser, mais qui est assez court.

SECTION III

PHYSIOLOGIE

I. — Propriétés générales.

A. Le Spirochète d'Inada et Ido s'observe principalement à l'intérieur des tissus des Mammifères, chez lesquels il vit soit comme commensal, soit comme parasite; on le trouve également dans certaines excrétions, notamment dans l'urine; enfin, il existe dans le milieu extérieur, tout au moins de façon passagère, mais là, il est extrêmement difficile à déceler et surtout à identifier.

Chez les animaux sensibles, le parasite ne tarde pas à apparaître dans le torrent circulatoire; dès le deuxième jour, il est décelable dans le sang du Cobaye; pour l'Homme spirochétosique, la période la plus favorable à ce point de vue est représentée par le premier septénaire de la maladie; il y a ainsi une phase septicémique prodromique, à la suite de laquelle les Spirochètes pénètrent dans les tissus, avec une élection marquée pour certains d'entre eux; suivant l'espèce zoologique, on observe des différences à ce point de vue; mais, d'une façon générale, les surrénales, le foie et les reins renferment des proportions élevées (progressivement croissantes) de parasites; en revanche, la rate, le poumon et les parois artérielles sont pauvres en microorganismes (1).

D'une façon générale, le *Sp. icterohemorragiæ*, aussi bien dans les humeurs organiques que dans les tissus, mène une vie extracellulaire; il paraît affectionner les zones périphériques des éléments anatomiques qu'il entoure souvent d'une

(1) Pour les indications détaillées, se reporter p. 101 et 142.

sorte de guirlande. C'est là, en particulier, le cas de la surrénale et du foie (fig. 2); mais, dans le rein (fig. 3), il s'accumule dans les étroits carrefours de tissu conjonctif interposés aux tubes urinipares pour, de là, passer à travers l'épithélium de revêtement, dans la lumière canaliculaire; finalement, il est évacué avec l'urine dans le milieu extérieur.

A l'intérieur du parenchyme rénal, le parasite offre donc un premier exemple d'une vie intracellulaire, transitoire il est vrai; chez le Cobaye, il pourrait également traverser les éléments hépatiques (A. Monti), et à s'en rapporter à R. Inada et R. Kaneko, ces rapports deviendraient permanents dans le foie de l'Homme, où les Spirochètes seraient habituellement renfermés à l'intérieur des cellules. Enfin, au cours des processus phagocytaires, il est fréquent d'observer des parasites dans le cytoplasma des leucocytes.

B. Dans toutes les conditions où on peut l'examiner à l'état vivant, le *Sp. icterohemorragiæ* est mobile : il paraît présenter une rotation sur place et, d'autre part, il se déplace assez rapidement dans les directions les plus variées suivant des trajets à peu près rectilignes. La cause de ces mouvements nous échappe complètement et nous ne saurions même envisager quel peut être à ce point de vue le rôle respectif des cils et de l'hélice. En tout cas, au point de vue de la motilité, il se différencie nettement du *Treponema pallidum*; en effet, comme on l'a vu, il se meut beaucoup plus lentement et n'est point sujet aux brusques déplacements qui caractérisent le microorganisme de la syphilis.

C. Le mode de formation des Spirochètes est encore énigmatique; nous ne nous rendons que très imparfaitement compte de la façon dont ils naissent; les jeunes cultures renferment des formes de dimensions extrêmement variables; d'autre part, un des modes de multiplication, tout au moins, consiste dans la bipartition transversale ; à ces faits se bornent nos connaissances sur le développement de ces microorganismes. En revanche, nous possédons quelques notions précises sur leur fin : les cultures offrent des exemples de la mort par sénescence, caractérisée

par l'amoindrissement de la motilité, l'aspect granuleux et finalement l'émiettement du corps en fragments qu'on retrouve dans le milieu ambiant. Il convient de signaler ici un second mode de destruction, la lyse. Ce phénomène s'observe facilement sur le *Sp. icterohemorragiæ* maintenu dans un liquide organique (exsudat cœlomique, sérum, etc.), provenant d'un animal immunisé contre la spirochétose. La première modification se traduit par un ralentissement des mouvements; ensuite, le filament perd de sa réfringence, de bleu très pâle il devient blanchâtre, il s'effiloche, et, finalement, il se résout en corpuscules granuleux.

D. En dehors du corps des Mammifères, la vie des Spirochètes est des plus précaires; dans l'urine, recueillie sans précaution, ils persistent plusieurs heures; la survie et la virulence se prolongent pendant 1 à 2 jours dans le même liquide réparti en tubes scellés. A la température du laboratoire, les parasites se conservent durant de longues heures dans le sang défibriné, dans l'eau physiologique, les liquides de Ringer et de Locke; à la glacière, les organes et humeurs des Cobayes spirochétosiques ne perdent leur virulence qu'après plusieurs jours.

Les milieux du monde extérieur, qui paraissent leur être le moins défavorables, sont représentés par les eaux potables, les eaux de rivière plus ou moins polluées, les eaux d'égout, enfin les boues, notamment celles des mines, à condition toutefois que leur réaction soit neutre. Ce ne sont là d'ailleurs guère plus que des suppositions rendues vraisemblables par certaines observations cliniques (voir plus bas, p. 201).

E. Les Spirochètes sont extrêmement sensibles à presque tous les agents physiques et chimiques : la mort survient après quelques heures seulement de séjour sous la cloche à vide; après dessiccation, on peut impunément injecter à un Cobaye plusieurs grammes de foie farci de parasites ou encore tout le culot de centrifugation d'un tube de culture dont 0,5 cm^3 détermine une spirochétose fatale. La lumière solaire leur est défavorable (Cesa-Bianchi). Une élévation

modérée de température leur est funeste : du sang, chauffé pendant une heure à + 55°, perd son pouvoir infectant; l'urine, maintenue 30 minutes à + 70°, devient inoffensive; en moins d'une demi-heure, une culture portée à 56° est lysée.

Les substances chimiques ont une action des plus nocives : un léger degré d'acidité est incompatible avec la vie des Spirochètes; en présence des antiseptiques dilués, tels que le crésol, l'acide phénique, l'éther, l'eau oxygénée, l'eau de Javel, etc., la mort ne tarde pas à survenir; c'est encore là le cas de la bile, des sels biliaires et de l'oléate de sodium.

L'action spirochéticide *in vitro* de la bile et des sels biliaires, signalée tout d'abord par P. Uhlenhuth et Fromme, a été bien étudiée par M. Garnier et J. Reilly; d'après ces derniers (2), cette notion permet « de comprendre la marche si curieuse de la spirochétose ictérigène de l'Homme; dès que l'ictère apparaît, le rein se ferme et le pigment biliaire, de même que l'urée, est retenu dans l'organisme; la température s'abaisse progressivement à mesure que la jaunisse se développe; une amélioration très nette se manifeste et le sang devient incapable de transmettre la maladie au Cobaye. Cette première chute de la fièvre semble bien due à l'action de la bile, qui, se répandant dans le sang, le prive de sa virulence. Mais cette action antispirochétosique de la bile ne suffit pas pour immuniser l'organisme; la maladie continue et les nouvelles poussées fébriles témoignent de l'effort réactionnel de l'économie pour fabriquer les anticorps nécessaires à la production de l'immunité ».

Que la bile détruise *in vitro* le *Sp. icterohemorragiæ*, le fait n'est point contestable. Mais on peut se demander si cette action s'exerce *in vivo*. M. Garnier et J. Reilly reconnaissent, eux-mêmes, que l'addition de sérum sanguin rend souvent cette humeur inoffensive pour le Spirochète; H. Noguchi est plus affirmatif et déclare que le virus n'est pas modifié par le mélange bile-sang; enfin, quelques auteurs ont constaté la présence de Spirochètes vivants dans la vésicule biliaire. D'autre part, comment expliquer, dans la con-

ception de M. Garnier et J. Reilly, la pullulation du parasite au voisinage immédiat, parfois même à l'intérieur des cellules hépatiques gorgées de bile. Rien ne prouve que, dans l'organisme vivant, les sels biliaires du sang et des cellules se comportent de la même façon que ceux de la vésicule agissant *in vitro*. De ce que nombre de parasites sanguicoles, tels les Hémamibes du paludisme, se détruisent au bout d'un certain temps dans du sang extrait de leur hôte, on ne saurait cependant conclure que ce tissu leur est défavorable quand il circule dans le corps de ce même hôte. Enfin, nombreuses sont les maladies où on ne peut invoquer la cholalémie pour expliquer la fièvre cyclique non plus que la disparition de la septicémie.

Vis-à-vis de la saponine (M. Garnier et J. Reilly, puis H. Noguchi), le *Sp. icterohemorragiæ* offre une résistance remarquable, qui le distingue des genres et espèces voisins.

Comme on le verra ci-après (p. 66), ces réactions sont susceptibles de fournir des indications utilisables au point de vue de la spécification des différentes formes du groupe.

F. A l'égard des autres microorganismes, le *Sp. icterohemorragiæ* ne paraît guère mieux protégé que vis-à-vis des agents physiques et chimiques. Placé en concurrence vitale avec des Bactériacées banales, il ne tarde pas à succomber ainsi que le montre l'expérience suivante due à H. Noguchi : *in vitro*, il n'y a pas survie des Spirochètes mis en présence des fèces: mais, dans le filtrat d'une macération de matières fécales, ces microorganismes persistent pendant quatre jours environ et l'addition de sérum transforme cette dernière en un milieu de culture passable.

II. — Filtrabilité.

Les premières expériences relatives à la filtrabilité des Spirochètes sont dues à R. Inada et Y. Ido; ceux-ci ont opéré avec cinq bougies Berkefeld V, une N et trois W. Les filtres avaient été préalablement éprouvés avec du *Bacte-*

rium coli commune, mais non avec du *Bacillus prodigiosus*. Dans le produit de la filtration, l'examen ultramicroscopique ne parvient pas à déceler de Spirochètes; néanmoins, l'injection de ce liquide au Cobaye détermine une spirochétose caractéristique : sur 28 inoculations, pratiquées par les confrères japonais avec des émulsions de foie riche en parasites, 15 ont fourni un résultat positif.

En expérimentant avec des cultures filtrées sur bougies Chamberland L_3, nous avons obtenu des résultats comparables, mais l'impossibilité de retrouver, à l'ultramicroscope, les Spirochètes sous leur forme caractéristique nous conduit à nous demander si le virus ne passe pas sous une forme différente, par exemple sous la forme des corpuscules que nous avons signalés dans les cultures (p. 42).

Les résultats obtenus par Cesa-Bianchi contredisent les travaux précédents : pour le médecin italien, la bougie Berkefeld (numéro non précisé) arrête les Spirochètes provenant directement du Cobaye.

III. — Pénétration dans l'organisme.

En ce qui concerne le mode de pénétration spontanée des Spirochètes au sein des tissus des Mammifères, on ne possède actuellement que de rarissimes observations significatives; deux malades de Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani ont contracté la spirochétose ictérohémorragique consécutivement à des morsures de Rats. En dehors de ce processus de contagion, on en est réduit à de pures suppositions. Pour l'espèce humaine, on peut, tout d'abord, suspecter la voie buccale : à ce point de vue, nous rappellerons les constatations anciennes de Schaper concernant un malade chez lequel l'ictère apparaît à la suite d'un bain de rivière et celle de Stirl relative à un travailleur qui s'infecte après être tombé dans un égout; tout récemment, nous avons observé un débardeur qui s'est peut-être contaminé en ingurgitant de l'eau de rivière : le 13 avril 1917, il prend un bain forcé

dans la Seine, à Paris; le lendemain, en pleine santé, il souffre brusquement de frissons et de fièvre; le 16, ses téguments jaunissent, et, le 18, il présente tous les caractères d'une spirochétose ictérohémorragique, confirmée ultérieurement par les procédés microbiologiques.

D'autres faits peuvent encore être invoqués en faveur du rôle du tube digestif au point de vue de l'infection de l'Homme. Ce sont d'abord les cas assez nombreux de spirochétose observés par R. Inada et ses collaborateurs parmi les mineurs qui travaillent dans des chantiers boueux ; notons aussi la fréquence des ictères infectieux chez les bouchers et les équarisseurs; enfin, rappelons que la vie dans les tranchées a coïncidé avec une recrudescence des cas de spirochétose sur les fronts franco-anglais et italiens. A la vérité, nombre de ces constatations peuvent tout aussi bien s'expliquer par une pénétration directe du Spirochète à travers les téguments sains ou excoriés : c'est là même une porte d'entrée qu'invoquent volontiers Y. Ido et R. Hoki et que rendent vraisemblables les expériences sur les animaux (voir plus bas, p. 52).

En revanche, on ne saurait jusqu'à présent incriminer l'intervention d'Invertébrés vecteurs de virus (1) ; dès le début des recherches sur la spirochétose, cette supposition a été émise par nombre de médecins; elle n'a jamais été vérifiée; bien plus, elle paraît insoutenable à la suite des tentatives de H. Noguchi : nourris avec de la chair de Cobayes infectés, Moustiques, Mouches, Tiques et Sangsues ne deviennent jamais des porteurs de Spirochètes (forme typique).

L'expérimentation sur les Cobayes n'est guère plus significative; leur observation prolongée ne fournit pas d'indications positives, au point de vue de la pénétration des parasites au sein de l'organisme : dans les cages où sont réunis les animaux servant à la conservation du virus spirochétosique, on peut, et cela pendant des semaines et des mois,

(1) Cependant, H. Reiter aurait obtenu des résultats positifs, peu probants, avec l'*Hæmatopota pluvialis*.

maintenir impunément des sujets neufs; c'est en vain que ceux-ci ingèrent des aliments souillés d'urine où fourmillent les Spirochètes ; jamais, dans ces conditions, aucun expérimentateur n'a observé de cas d'intercontagion. Aussi, l'extrême facilité avec laquelle on peut réaliser l'infection expérimentale chez le Cobaye fait-elle un contraste singulier : toutes les voies (sous cutanée, intracœlomique, intravasculaire, intracardiaque, etc.), conviennent; on peut même se borner à déposer le virus sur les muqueuses (conjonctive, notamment), sur les téguments irrités artificiellement et même (à s'en rapporter à R. Inada et R. Hoki ainsi qu'à J. Courmont et à P. Durand) sur la peau normale : cinq minutes seraient suffisantes pour permettre aux Spirochètes de traverser les téguments. Enfin, l'ingestion de quelques grammes (2 grammes) de foie riche en Spirochètes transmet presque à coup sûr l'infection au Cobaye.

Une question reste encore à résoudre, c'est celle de la transmission du parasite aux animaux réservoirs de virus. Peut-être doit-on songer au rôle possible des morsures que les Rats s'infligent les uns aux autres. Expérimentalement, la spirochétose est transmissible par cette voie. Mizukuchi a réussi à infecter quelques Rats en les faisant mordre par des Cobayes spirochétosiques. Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani ont procédé à l'expérience inverse : sur 50 Cobayes mordus par des Rats sauvages (espèce non spécifiée), un est mort au bout de onze jours, en présentant de l'ictère et des hémorragies. Enfin, le virus pourrait se transmettre par l'ingestion des cadavres.

IV. — Mode d'action.

Le *Sp. icterohemorragiæ* présente la particularité fort intéressante de se comporter de façon très diverse dans un même groupe de Mammifères, celui des Rongeurs. Chez les uns (Rat, Campagnol, par exemple), c'est un simple commensal, dont la présence paraît indifférente à l'hôte;

l'injection de sang virulent, provenant de l'Homme malade, peut occasionnellement conférer au Lapin une infection plus ou moins grave, accompagnée d'ictère, généralement curable (S. Costa et J. Troisier). Le Cobaye, enfin, présente une sensibilité extrême pour le microorganisme en question : l'inoculation de ce dernier, en effet, provoque presque toujours une maladie rapidement mortelle.

Suivant l'âge, le Chien réagit de façon très différente au virus spirochétosique. Comme J. Courmont et P. Durand l'ont établi, l'inoculation sous-cutanée ou intracœlomique, ou encore l'ingestion de matériel infectieux, détermine chez les sujets jeunes une spirochétose ictérohémorragique typique et mortelle. Quant au Chien pleinement adulte, s'il est facile de l'infecter, les lésions restent toujours discrètes; de plus, les passages en série échouent fréquemment.

Chez les Mammifères sensibles, qui en somme se réduisent pratiquement à l'Homme et au Cobaye, le virus de la spirochétose ictérohémorragique engendre une infection caractérisée par des lésions significatives, qui seront étudiées en détail à propos de la maladie expérimentale et de la maladie humaine (p. 99 et 141). Nous nous bornerons ici à en résumer les traits les plus saillants : tout d'abord, l'infection expérimentale présente une extrême gravité; la mort survient au bout de huit-dix jours en moyenne, souvent plus tôt (quatre jours). L'Homme est infiniment plus résistant et la terminaison fatale ne se produit guère avant la fin du deuxième septénaire; en outre, la mortalité est infiniment moins grande (33 °/₀ au Japon, 5 °/₀ approximativement sur le front de France). Néanmoins, l'affection se traduit chez l'Homme et le Cobaye par des lésions qui présentent entre elles des ressemblances frappantes. Le fait mérite d'être noté, car il est assez exceptionnel d'observer semblable analogie, au double point de vue de l'anatomie et de la physiologie pathologiques, entre les formes expérimentale et spontanée d'une même maladie. À la nécropsie, la plupart des tissus et organes présentent une teinte ictérique manifeste; on

observe, en outre, des œdèmes et des hémorragies ou suffusions sanguines, en particulier dans la graisse des régions crurales et axillaires, dans les poumons, dans les intestins, dans les surrénales, dans les reins, dans les muscles striés, etc. Nombre d'organes, enfin, sont le siège de lésions histologiques, que nous indiquerons ici très brièvement : dégénérescence graisseuse, nécrose et très légère transformation lymphoïde au niveau du foie; néphrite épithéliale intense avec cylindres abondants ; infarctus hémorragiques et macrophagie dans les poumons; hémorragies des surrénales; pycnose et hématophagie dans la rate; hémorragies et hématophagie intense dans le ganglion lymphatique ; anémie et myélocytose.

Quant au mécanisme d'action qui engendre ces lésions, il nous échappe encore à peu près complètement. Chez l'Homme, le Spirochète détermine des crises cycliques caractérisées par des ascensions thermiques; le Cobaye présente d'abord de l'hyperthermie et finalement meurt dans l'hypothermie. Jusqu'ici, il nous a été impossible de déceler de toxine : des doses considérables de culture filtrées (10 cm³) sont incapables de déterminer des réactions sensibles, même chez le jeune Cobaye.

Par contre, l'injection de cultures faiblement virulentes provoque un amaigrissement considérable, une sorte d'état cachectique et, parfois, la mort, sans qu'à la nécropsie on constate ni de Spirochètes ni les lésions caractéristiques de la spirochétose ictérohémorragique. Il y a donc lieu de supposer que la substance propre des microorganismes exerce une action toxique sur les tissus de l'animal inoculé.

V. — Élimination des parasites hors de l'organisme.

On incline généralement à penser que les diverses excrétions (urine, fèces, sueurs, larmes, vomissements, etc.) des Mammifères parasités servent de véhicules plus ou moins importants aux Spirochètes; cependant la bile ferait

manifestement exception à cette règle (P. Uhlenhuth et Fromme, M. Garnier et J. Reilly).

Dans les selles d'Hommes atteints de spirochétose ictéro-hémorragique typique, E. Renaux a constaté des Spirochètes. Mais comme la flore intestinale de nombreux sujets renferme, à l'état normal, diverses espèces appartenant à ce même groupe, notre collègue se garde d'assimiler formellement au *Sp. icterohemorragiæ* les formes observées. Étant donnée l'importance que ce mode d'élimination pourrait avoir au point de vue épidémiologique, il est regrettable que la question reste insoluble.

Le rein, par contre, représente un émonctoire particulièrement important pour les parasites et la spirochéturie, en raison de son intensité et de sa durée prolongée, s'impose à l'attention du physiologiste, du clinicien et de l'hygiéniste. Chez le Cobaye, dès que l'infection a acquis une certaine intensité, ce phénomène ne cesse guère de se manifester. Dans l'espèce humaine, il est soumis à certaines conditions de temps et de périodicité ; par l'examen ultramicroscopique ou par le procédé des frottis, il est constatable dans un petit nombre de cas; mais l'inoculation à l'animal, à condition qu'elle soit pratiquée au moment opportun, fournit une plus forte proportion de résultats positifs.

Ces divers points comportent des indications détaillées que le lecteur trouvera dans la partie consacrée à l'étude de la maladie humaine (p. 141). Il suffira de signaler ici que chez l'Homme la phase spirochéturique est précédée par une septicémie initiale; schématiquement, celle-ci occupe le premier septénaire; l'élimination rénale des parasites est surtout appréciable du début de la seconde semaine jusque vers le commencement de la quatrième.

VI. — Réactions humorales.

Dans la plupart des conditions où il se multiplie ou même végète simplement au sein des tissus des Mammifères, le *Sp. icterohemorragiæ* se comporte comme un antigène remarquablement actif, provoquant, à assez courte échéance, l'apparition dans le sang de plusieurs anticorps faciles à mettre en évidence, en particulier :

§ 1. Une sensibilisatrice;
§ 2. Une immunisine;
§ 3. Une agglutinine;
§ 4. Une lysine.

§ 1. *Sensibilisatrice.* — Celle-ci est décelable par la réaction de Bordet; en raison des affinités qu'on pouvait supposer entre le Tréponème de la syphilis et le micro-organisme de la spirochétose ictérohémorragique, elle était particulièrement intéressante à étudier.

Des recherches de S. Costa et J. Troisier ainsi que des nôtres, il résulte que cette sensibilisatrice ne peut être différenciée de celle engendrée par le *Treponema pallidum*; la réaction de Bordet, en effet, est positive, à la fois, avec un antigène syphilitique et un sérum spirochétosique; la réciproque est également vraie.

§ 2. *Immunisine.* — Contrairement à ce qu'on observe pour la sensibilisatrice, l'immunisine est spécifique. S. Costa et J. Troisier ont recherché en vain celle-ci dans le sérum de plusieurs syphilitiques récents et anciens, traités ou non traités; bien que le sang de ces malades contienne une sensibilisatrice commune au Tréponème et au Spirochète, on n'y constate pas de substance neutralisant le virus ictérohémorragique.

Chez les sujets guéris de spirochétose, l'immunisine per-

siste pendant un laps de temps remarquablement prolongé (p. 60).

§ 3. *Agglutinine.* — Dans le sang des malades infectés par le *Sp. icterohemorragiæ*, il se forme assez rapidement une agglutinine qui persiste très probablement pendant des années. Jusqu'à présent, nous n'avons pas observé de sérums humains normaux agglutinant le Spirochète d'Inada et Ido et les sérums syphilitiques ne se comportent pas différemment. Nous avons ainsi pu appliquer à la spirochétose ictérohémorragique le séro-diagnostic de F. Widal.

Le sérum thérapeutique, que nous préparons à l'Institut Pasteur au moyen de Chevaux, est doué, en même temps que de propriétés immunisantes marquées, d'un certain pouvoir agglutinant. Les Cobayes vaccinés sont dans une condition analogue.

§ 4. *Lysine.* — Signalons, pour mention, la présence d'une lysine dans le sang des spirochétosiques et des Chevaux producteurs de sérum immunisant.

VII. — Immunités naturelle et acquise. Vaccination. Sérothérapie.

La question de l'immunité naturelle et acquise n'a guère retenu l'attention et nous ne pouvons guère citer que les noms de R. Hoki et d'H. Ito (1) ; aussi avons-nous chargé le Dr M. Corrales, de l'Université de Madrid, d'étudier cette question dans notre Laboratoire avec les virus et les cultures que nous y entretenons :

§ 1. *Immunité naturelle.* — D'une façon générale, peu d'animaux, tout au moins ceux qui sont couramment entretenus

(1) Tout récemment, H. Ito a repris l'étude de cette question avec H. Matsuzaki; voir p. 140.

dans les laboratoires, sont réceptifs pour le virus de la spirochétose; si le Cobaye est extrêmement sensible au *Sp. icterohemorragiæ*, par contre longue est la liste de ceux qui y sont plus ou moins réfractaires (1). Chez ces derniers, il ne semble pas, pour expliquer l'immunité dont ils jouissent

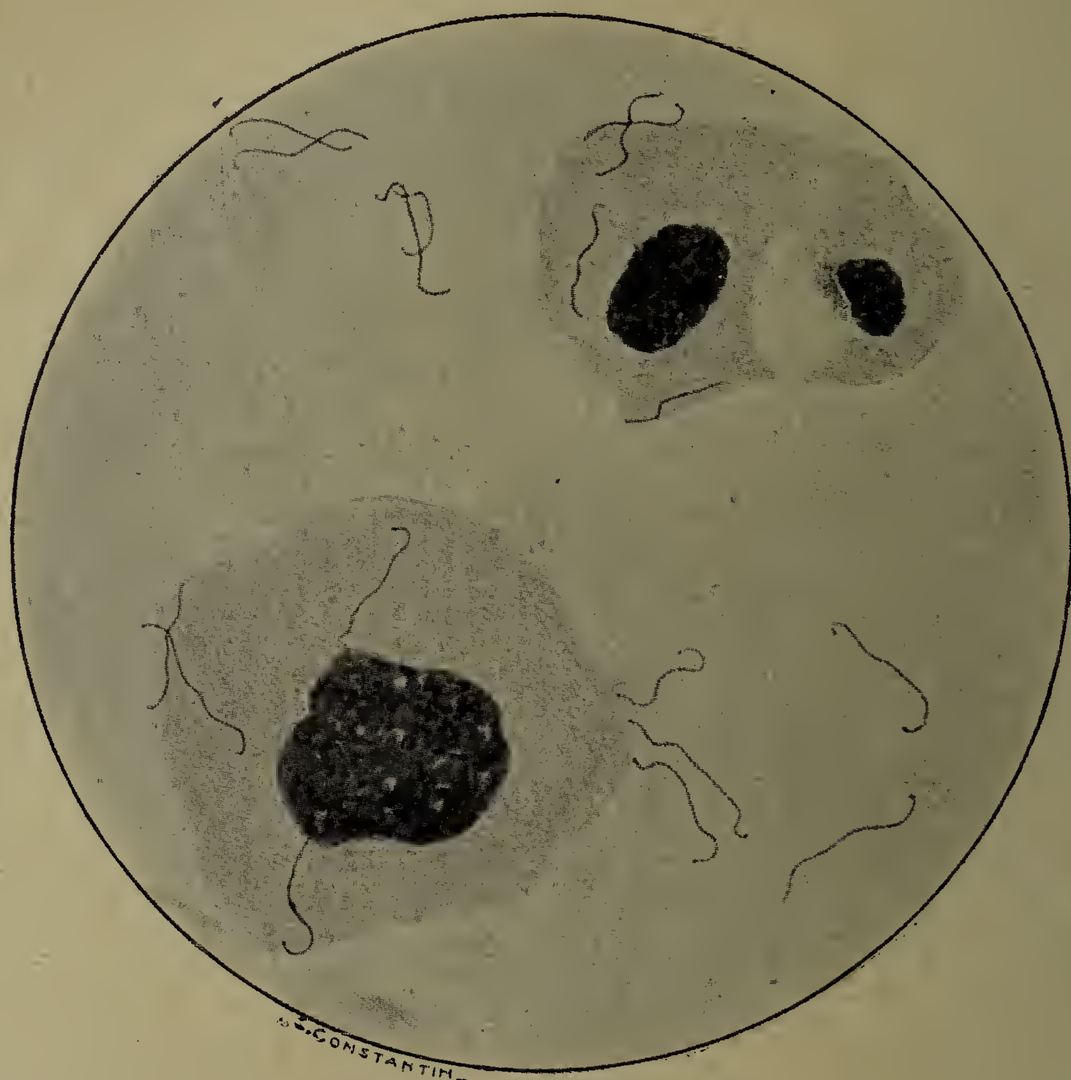


Fig. 5. — Phagocytose du *Sp. icterohemorragiæ*. (Exsudat cœlomique de Souris blanche. Méthode de Fontana-Tribondeau.)

naturellement, qu'on puisse invoquer les propriétés humorales : le Spirochète d'Inada et Ido survit de longues heures dans le sérum dilué du Singe, du Lapin, de la Souris et du Rat... ; parmi les espèces zoologiques expérimentées, seule la Poule et surtout la Grenouille (*R. esculenta*) possèdent un sang capable d'altérer très légèrement les Spirochètes. En

(1) Pour les divers cas particuliers, voir le paragraphe consacré à la réceptivité des animaux pour le virus spirochétosique, p. 75.

revanche, chez tous les Mammifères précités, la phagocytose (fig. 5 et 6) des Spirochètes est extrêmement active, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*; c'est le cas, notamment, de la Souris et du Rat. D'autre part, le fait que, chez ce dernier Rongeur, des Spirochètes, injectés sous la peau, peuvent



Fig. 6. — Phagocytose du *Sp. icterohemorragiæ*. (Exsudat cœlomique de Souris blanche. Aspect ultramicroscopique.)

cheminer, sans inconvénient pour l'hôte, dans la profondeur des tissus et être finalement éliminés avec l'urine, révèle une certaine analogie avec ce qu'on observe à propos de la toxine diphtérique (1) chez les animaux réfractaires; il est donc vraisemblable qu'ici encore l'immunité cytologique joue un rôle dans la défense de l'organisme.

(1) Voir, à ce sujet, les recherches de A. Pettit relativement à l'action de la toxine diphtérique chez le Rat.

§ 2. *Immunité acquise.* — Trois grands groupes de conditions peuvent créer l'immunité acquise : A, la maladie elle-même, qu'elle soit spontanée ou expérimentale; B, l'administration de sérum immunisant; C, la vaccination.

A. A la suite d'une infection par le *Sp. icterohemorragiæ*, le sujet acquiert l'immunité; ainsi que l'ont établi R. Hoki et H. Ito, le sérum renferme une immunisine dès la fin du deuxième septénaire de la maladie; celle-ci persiste vraisemblablement fort longtemps : dans le cas du Dr G. L. (1), nous l'avons constatée 22 mois après le début de l'infection (confirmée microbiologiquement). R. Hoki et H. Ito citent, en 1916, des sujets chez lesquels ces substances ont persisté 2, 3 et 5 ans et demi; enfin, le sérum d'un malade, étudié en 1918 par P. Uhlenhuth et Fromme, neutraliserait, à volume égal, du sang de Cobaye spirochétosique 22 ans et demi après le début de l'infection.

B. L'injection sous-cutanée au Cobaye de 1 à 2 cm³ de sérum thérapeutique lui confère l'immunité pendant quelques jours tout au moins. Un des phénomènes qui traduisent le plus significativement cette nouvelle condition consiste dans l'intensité de la phagocytose. Alors que, dans le cœlome de l'animal neuf, les Spirochètes inoculés survivent de longues heures, chez le Cobaye, qui a reçu la veille 1-2 cm³ de sérum immunisant, les microorganismes disparaissent par macrophagie en quinze minutes environ; d'autre part, le sang et l'exsudat péritonéal, plus abondant et plus riche en cellules que normalement, acquièrent des propriétés immunisantes, agglutinantes et spirochétolytiques.

C. Citons enfin, pour mémoire, la vaccination qui fait l'objet du paragraphe suivant.

§ 3. *Vaccination.* — Il est possible de rendre le Cobaye immun, soit en lui injectant à plusieurs reprises de petites doses de virus tué par la chaleur ou les antiseptiques, soit en lui inoculant des quantités modérément

---

(1) Voir l'observation détaillée, p. 224

élevées d'une culture très peu virulente. Sous l'influence de ces traitements, l'animal devient réfractaire au virus spirochétosique; des immunisines et des agglutinines apparaissent dans le sang et la phagocytose devient plus active et plus efficace, ainsi qu'on peut s'en assurer en introduisant des Spirochètes dans le cœlome (1).

§ 4. *Sérothérapie.* — Dès le début de nos recherches, nous nous sommes naturellement préoccupés de la préparation d'un sérum thérapeutique; toute une série de faits (notamment l'apparition des immunisines dans le sang des malades) concourait à nous encourager dans cette voie où les Japonais avaient obtenu déjà « *at least a partial success with horse serum* ». Ultérieurement, divers auteurs allemands firent dans cette direction des essais sur lesquels nous ne sommes pas exactement renseignés.

Pour notre part, nous avons tout d'abord procédé à des expériences préliminaires sur des Lapins. En administrant à ceux-ci, par voie sous-cutanée, du parenchyme hépatique de Cobayes sacrifiés à la période ultime de la spirochétose, on provoque, en quelques semaines, l'apparition dans le sang d'immunisines assez actives. Cette première constatation nous conduisit à tenter chez le Cheval la préparation d'un sérum thérapeutique.

Au début de nos essais, nous ne possédions pas de cultures; force nous fut donc d'utiliser les tissus du Cobaye spirochétosique; à cet effet, nous avons inoculé au Cheval, par voie sous-cutanée, de semaine en semaine, des doses progressivement croissantes de parenchyme hépatique assez finement broyé pour passer sans peine au travers d'une grosse aiguille; ignorant le degré de sensibilité de ce Solipède pour le *Sp. icterohemorragiæ*, nous avons commencé par injecter 1 cm³ d'émulsion de foie, additionnée de liqueur de Gram; la semaine suivante, la dose fut portée à

(1) Voir en outre les indications relatives à la vaccination du Cobaye, p. 137, et de l'Homme, p. 258.

10 cm³; à partir de la 3e injection, la solution iodo-iodurée fut supprimée et le parenchyme hépatique inoculé en nature, en proportions croissantes, de façon à arriver rapidement à administrer un foie de Cobaye entier. Cette manière de procéder n'est pas exempte d'inconvénients ; de telles injections sont mal supportées et provoquent de larges abcès ; nous avons été ainsi amenés à rechercher une autre voie d'administration. Les notions, qui ont cours actuellement en ce qui concerne l'anaphylaxie (1), semblaient devoir faire exclure les inoculations intraveineuses. Or, un vieux Cheval réformé put recevoir sans réactions graves, et cela à plus de 15 jours d'intervalle, un, deux, puis trois foies entiers de Cobaye; la dernière fois seulement, l'animal présenta quelques troubles (dyspnée, tremblement de la lèvre), mais il se remit presque immédiatement. A la suite de cette expérience, nous avons substitué la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée, sans qu'au cours d'une année il se soit produit d'accidents.

D'autre part, aussitôt que nous avons eu à notre disposition, de façon régulière, des cultures de Spirochètes, nous avons essayé l'immunisation du Cheval au moyen de celles-ci. Nous avons constaté que ce matériel procurait deux avantages : les immunisines se forment plus rapidement et sont plus actives; aussi, nous l'avons adopté définitivement, et remplacé, chez les premiers Chevaux, les injections intravasculaires de pulpe hépatique par les inoculations sous-cutanées de culture (dans le milieu sérum de Lapin-eau physiologique). Les injections sont pratiquées hebdomadairement ; la première et la seconde consistent respectivement en 1 et 10 cm³ de culture additionnée de liquide de Gram ; pour les suivantes, on utilise des cultures pures, aussi abondantes que possible, à dose croissante, de façon à atteindre rapidement une moyenne de 100 cm³ : sous l'influence de ce traitement, le sang du Cheval acquiert en trois à quatre mois un

---

(1) Voir à ce sujet le rapport de L. Martin à la Société médicale des Hôpitaux.

pouvoir agglutinant modéré ; ses propriétés immunisantes et spirochétolytiques sont beaucoup plus manifestes.

Pour nous rendre compte, dans la mesure du possible, du pouvoir immunisant du sérum, nous devons, faute de mieux, nous borner à rechercher la quantité minima dudit produit capable de neutraliser une dose considérable de virus, soit 1 cm³ d'une émulsion dense de parenchyme hépatique de Cobaye, riche en Spirochètes. Actuellement, cette quantité oscille autour de 1/20 cm³. Les Japonais emploient comme test les cultures ; celles-ci nous paraissent moins recommandables, en raison de leur virulence variable et rapidement atténuée.

Le sérum en question est inoffensif pour l'animal normal, même quand il provient de Chevaux ayant reçu de nombreux foies de Cobaye. Comme on pouvait *a priori* le supposer, en se basant sur les recherches de C. Delezenne, on n'observe pas d'action cytolytique appréciable chez les Mammifères auquel on l'administre ; enfin, il jouit d'un pouvoir curatif efficace contre la spirochétose ictérohémorragique du Cobaye. Pour les applications thérapeutiques, le lecteur se reportera à la troisième partie, p. 253.

SECTION IV

DÉNOMINATION DU PARASITE. PLACE TAXINOMIQUE. SPIROCHÈTES SAPROPHYTES, COMMENSAUX ET PATHOGÈNES

I. — Dénomination du microorganisme pathogène de la spirochétose ictérohémorragique.

Comme on l'a vu, le microorganisme de la spirochétose ictérohémorragique a été décrit en 1915 par R. Inada et Y. Ido sous le nom de *Spirochæta icterohemorragiæ*. Ultérieurement, H. Huebener et H. Reiter ont proposé le nom de *Sp. nodosa*, qui aurait l'inconvénient de perpétuer une erreur d'interprétation, les nœuds supposés n'étant que l'image fallacieuse sous laquelle les spires apparaissaient aux regards de ces observateurs. Cette dernière appellation ne paraît pas avoir rencontré un accueil favorable; actuellement, l'expression de *Sp. icterohemorragiæ* Inada et Ido est universellement employée, par les médecins alliés tout au moins. Néanmoins, à deux reprises différentes, H. Noguchi s'est cru autorisé à proposer une modification du nom générique.

Voici, en bref, les arguments invoqués par cet auteur : le vocable de *Spirochæta* a été créé par Ehrenberg, en 1838, pour un microorganisme différent de celui qu'on désigne actuellement sous le terme de Spirochète; il s'agissait, en effet, d'un microbe constitué par un filament axial, long de 200 à 500 μ, très flexible, entouré d'une couche de cytoplasma dessinant une spirale, vivant en liberté dans l'eau douce ou salée. La division est transversale. Le microorganisme rampe sur les corps étrangers, mais ne nage pas. Pour ces motifs, H. Noguchi estime nécessaire de transformer le nom de *Spirochæta* en celui de *Leptospira* (λεπτός, fin; σπεῖρα, spire), qui rappelle

le fait de structure caractéristique du microbe en question.

Procédant ensuite à une revision des Spirochétidés, l'auteur japonais divise ceux-ci en six genres : *Spirochæta*, *Saprospira*, *Critispira*, *Spironema*, *Treponema* et *Leptospira*, dont les caractères distinctifs sont résumés dans le tableau de la page suivante.

Telles sont, en résumé, les conceptions de H. Noguchi, en faveur desquelles militent, nous le reconnaissons, des arguments plausibles. Mais, avec F. Mesnil, on peut avoir des doutes sur la validité de certains de ces genres, ou plutôt de leurs caractères différentiels. En ce qui concerne le nom générique *Spironema*, proposé en juin 1915 par Vuillemin pour désigner le Microbe de la syphilis, il ne saurait, ajoute F. Mesnil, « être employé pour des Microbes dont, précisément, le Microbe de Schaudinn est exclu. Si l'on veut différencier génériquement les organismes du type *recurrentis* à la fois des *Spirochæta* et des *Treponema*, il faut, je crois, employer le nom de *Borrelia*, proposé en août 1907 par Swellengrebel, quelques jours avant que Sambon (1er septembre 1907) proposât *Spiroschaudinnia*, après avoir remarqué que *Schaudinnia*, choisi par lui un mois auparavant, était préoccupé. Mais il y a aussi l'opinion qu'un seul nom générique suffit pour les Spironèmes et les Tréponèmes de Gonder et de Noguchi. Encore dans ce cas, *Spironema* doit, à mon avis, être écarté, pour la raison (nom préoccupé) qui a amené Schaudinn à lui substituer *Treponema*, même si les deux organismes ainsi baptisés n'appartiennent pas au même règne, comme l'ont particulièrement bien exposé Duboscq et Lebailly dans leur mémoire sur les Tréponèmes des Poissons. Le genre unique s'appellerait alors *Treponema* (cf. Dobell, Duboscq et Lebailly...) ».

Pour notre part, nous ne croyons pas devoir adopter le terme de *Leptospira* pour les raisons suivantes ; actuellement, dans le monde médical, il ne peut y avoir de méprise au sujet du microorganisme désigné sous le nom de *Spirochæta icterohemorragiæ* Inada et Ido ; abandonner ce terme c'est risquer de jeter la confusion et c'est renouveler, d'autre

Genre	*Spirochæta.*	*Saprospira.*	*Critispira.*	*Spironema.*	*Treponema.*	*Leptospira.*
Auteur	Ehrenberg, 1838.	Gross, 1911.	Gross, 1910.	Vuillemin, 1905.	Schaudinn, 1905.	Noguchi, 1917.
Type	*S. plicatilis* Ehrenberg, 1838.	*S. grandis* Gross, 1911.	*C. balbianii* Certes, 1882.	*S. recurrentis* Lebert, 1874.	*T. pallidum* Schaudinn et Hoffmann, 1905.	*L. icterohemorragiæ*, Inada et Ido, 1914.
Longueur en μ	100-500	100-120	45-90	8-16	6-14	7-9-14, parfois 40.
Diamètre en μ	0,5-0,75		1-1,5	0,35-0,5	0,25-0,3	0,25-0,3
Pas de l'hélice en μ	2			(5 spires).	1	0,45-0,5
Hauteur de l'hélice en μ	1,5			Vague et inconstante.	0,8-1	0,3
Ondulations	Plusieurs, irrégulières, inconstantes.	Larges, inconstantes, irrégulières, peu profondes, au nombre de 3-5.	Larges, irrégulières, profondes, au nombre de 2-5.		1 ou plus.	1 ou plusieurs. Extrémité souvent recourbée.
Filament axial	Visible après coloration.	0	0	+		0
Structure alvéolaire	0	+	+	0	0	0
Membrane	0	Distincte, flexible.	Distincte, flexible.	A doubles contours.		0
Crête	0	0	Dessinant une sorte	0	0	0

cils ou flagelles .				par H. Noguchi).	par H. Noguchi).	par H. Noguchi).
Division.	Transversale.	Transversale.	Transversale.	Transversale, peut être aussi longitudinale.	Transversale, peut être aussi longitudinale.	Transversale.
Habitat du genre.	Eau douce ou salée.	Sable à Foraminifères.	Tube digestif des Mollusques.	Pathogène ou non.	Pathogène ou non.	Pathogène ou non.
Propriétés du filament axial et de la membrane cellulaire . . . . . :	Formé de chitine, coloré en violet par la solution de Giemsa.		Formé de chitine, coloré en violet par la solution de Giemsa.			
Propriétés du corps	Coloré par l'éosine, la rubine, etc., contient des grains de volutine.		Coloré alternativement en rouge et en violet; la crête teintée en rouge par la solution de Giemsa.	Coloré en violet par la solution de Giemsa.	Coloré en rose par la solution de Giemsa.	Coloré en violet par la solution de Giemsa.
Action de la digestion tryptique. .	Filament axial non attaqué.		Membrane résiste, crête et cloisons disparaissent.		La structure persiste plusieurs jours.	
Action des sels biliaires à 10 °/o. .	L'organisme s'atténue, mais n'est pas dissous.		Crête détruite, corps non attaqué.	Désintégration complète.	Désintégration complète.	Dissolution rapide.
Action de la saponine à 10 °/o.	Survie de 30 minutes, pas de dissolution.		Crête d'abord fibrillaire, puis indistincte; corps non modifié.	Immobilisation en 30 minutes, puis destruction.	Destruction, finalement.	Résistance complète.

part, une bizarrerie de langage dont il n'existe déjà que trop d'exemples; en effet, il nous faudrait dire et écrire que la spirochétose ictérohémorragique est provoquée par le *Leptospira*; enfin, cette dérogation à un précédent, consacré dès maintenant par l'usage, apporterait un correctif apparemment gratuit à l'œuvre des Drs R. Inada et Y. Ido et de leurs collaborateurs.

En bref, il nous paraît convenable de conserver le nom de *Sp. icterohemorragiæ* Inada et Ido pour désigner un micro-organisme ainsi caractérisé : longueur moyenne, 9 μ; longueurs extrêmes, 3 à 40 μ; corps constitué par une hélice présentant un assez grand nombre de spires (approximativement une vingtaine), dont le pas mesure 0,3 μ; hélice présentant, en outre, des ondulations ou sinuosités peu nombreuses (1,2 ou plus), variables d'un sujet à l'autre; des cils terminaux non visibles à l'état vivant; division transversale; parasite ou commensal, en général extracellulaire chez les Mammifères; très pathogène pour le Cobaye, moins pour l'Homme, chez lequel il détermine un ictère hémorragique avec caryocinèses et hématophagie; se cultive spécialement dans le milieu eau physiologique-sérum de Lapin à 29°-30°; ne résiste ni à la dessiccation, ni à la chaleur, ni aux traces d'acides, ni aux sels biliaires *in vitro*; résiste à la saponine à 10 °/o; agglutination, lyse et neutralisation par le sérum antispirochétosique et par le sérum des sujets guéris d'une infection antérieure.

II. — Place taxinomique des Spirochétidés.

Tour à tour ballottés entre les règnes animal et végétal, il semble actuellement que les Spirochétidés doivent prendre rang à côté des Bactériacées : telle est, en tout cas, l'opinion en faveur parmi les morphologistes et que soutient notre collègue F. Mesnil. Sans prétendre en aucune façon trancher cette question épineuse, il n'est pas indifférent peut-être de montrer que des faits d'ordres divers, en parti-

culier des phénomènes relevant de la physiologie pathologique, ne déposent pas en faveur de cette conception : au point de vue clinique, la spirochétose se comporte bien plutôt comme une infection à Protozoaire que comme une maladie bactérienne; la réaction sanguine est, non point une polynucléose typique, mais plutôt une mononucléose et une myélocytose; d'autre part, les cultures réussissent surtout à une température inférieure à + 37°; enfin les ensemencements des milieux et les inoculations aux animaux nécessitent des quantités notablement supérieures à celles qui suffisent quand il s'agit de Bactéries proprement dites. Remarquons, toutefois, que ces arguments ne sont pas péremptoires; en effet, ces diverses réactions peuvent tout aussi bien être considérées comme des faits d'adaptation convergente; antérieurement, F. Mesnil avait proposé cette explication pour des espèces voisines.

D'autre part, rappelons avec R. Blanchard que les Spirochètes ne sauraient être confondus avec les Spirilles. Si les genres *Spirillum* et *Spirochæta* ont été créés par Ehrenberg pour des microorganismes présentant certaines ressemblances grossières, néanmoins des caractères précis les différencient nettement. « Les Spirilles sont des Bactéries de grande taille, à corps rigide; ils se meuvent au moyen de cils vibratiles rassemblés en un ou deux pinceaux terminaux. Ils vivent en saprophytes dans les eaux riches en matières organiques. Aucun d'eux n'est pathogène, aucun d'eux n'est parasite : dans l'état actuel de la science, on ne connaît aucune spirillose, ni chez l'Homme ni chez aucun animal. Les Spirochètes, de dimensions beaucoup plus grêles et à corps flexible, sont dépourvus de cils vibratiles (1). Les uns vivent en saprozoïtes, soit dans les mêmes conditions que les Spirilles, soit dans le corps de divers animaux, y compris l'Homme; un bon nombre sont pathogènes et causent de très graves maladies ». Actuellement, on ne peut donc plus

(1) Certains auteurs ont décrit des cils à plusieurs Spirochétidés (p. 21).

employer le terme de Spirilles pour désigner les agents pathogènes (anciens *Spirillum obermeieri*, *Sp. duttoni*, *Sp. novyi*, etc.) des diverses spirochétoses.

III. — Spirochètes saprophytes, commensaux et pathogènes.

Au cours des dernières années, le nombre des espèces de Spirochètes s'est considérablement accru et, actuellement, suivant leur comportement, on doit distinguer trois grandes catégories de formes : saprophytes (1), commensales et pathogènes.

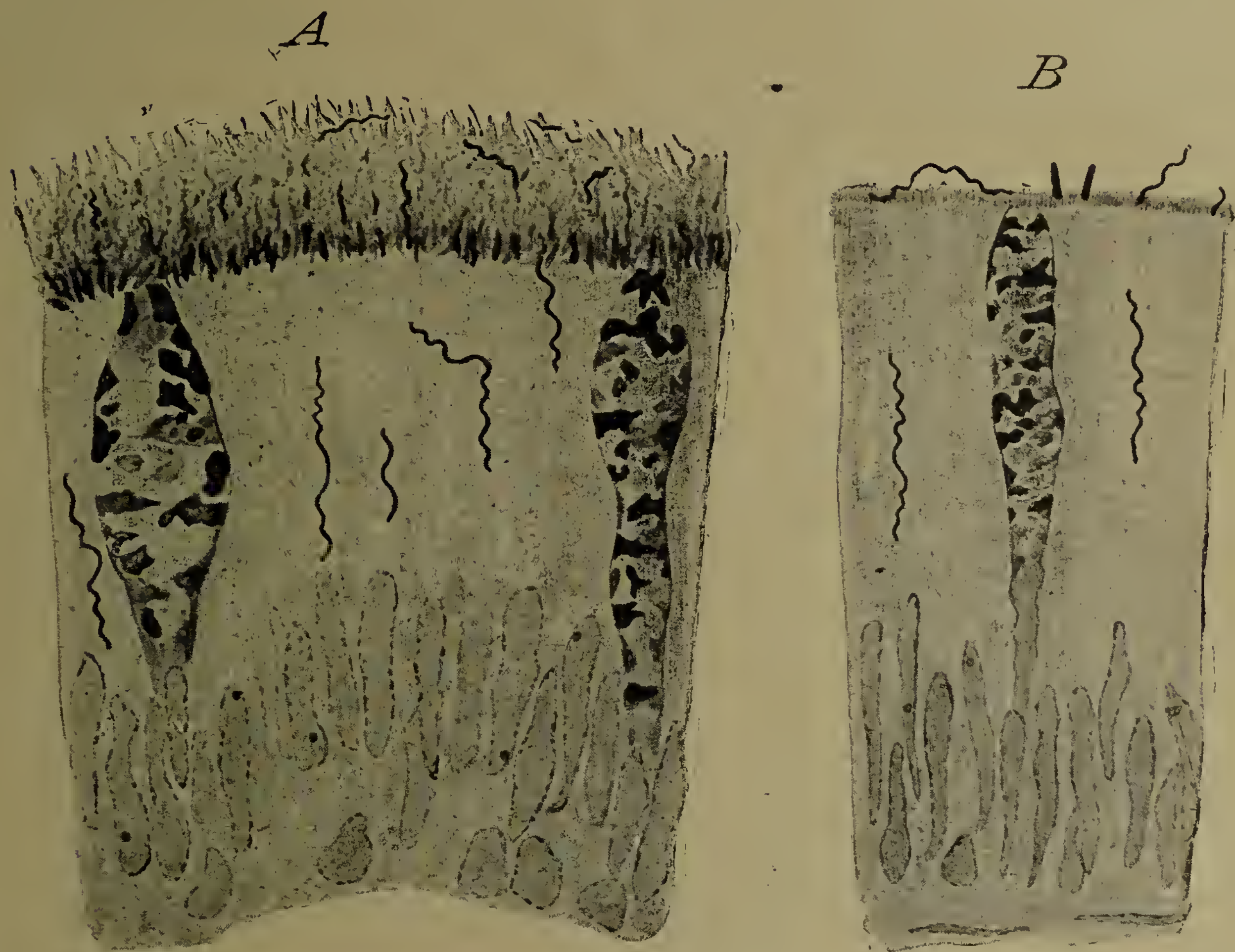
Les premières abondent dans les eaux polluées, dans tout le tube digestif (bouche, estomac et intestin), au niveau des organes génitaux, notamment sur le gland et dans le vagin des Mammifères, etc. Chez les Poissons de mer dont le rectum abrite de très nombreux Spirochètes, ceux-ci pénètrent assez fréquemment dans les cellules épithéliales, dans les espaces lymphatiques et parfois aussi dans les vaisseaux sanguins (fig. 7, 8 et 9). O. Duboscq et Ch. Lebailly ont été ainsi amenés à se demander si ces organismes ne finiraient pas par s'adapter à la vie intratissulaire. Leurs recherches n'ont pas encore fourni de réponse décisive à cette question, mais elles ont abouti à un résultat intéressant : à l'état normal, le sang et les tissus de nombreux Téléostéens abritent des Spirochètes se comportant comme des parasites inoffensifs.

Vraisemblablement, il s'agit d'une condition réalisée chez nombre d'autres Vertébrés. Les observations de divers auteurs, parmi lesquels nous citerons C. Mathis, M. Leger et A. Leger, établissent que les Mammifères, tout au moins, sont fréquemment les hôtes de Spirochètes variés; à ce point de vue, mentionnons, notamment, un Marsupial (Sarigue), des Rongeurs (Souris, Surmulot, Lapin et Gondi),

(1) Faute d'autre, nous employons cette expression sans préjuger de la nature véritable des Spirochètes.

des Ruminants (Bœuf, Buffle, Mouton, Antilope et Chameau), deux Périssodactyles (Zèbre et Cheval), un Proboscidien (Éléphant), un Insectivore (Musaraigne), un Carnassier (Loutre), un Cheiroptère, enfin deux Singes inférieurs (Macaque et Cercopithèque), etc.

Dans cette liste, le Surmulot mérite une attention parti-



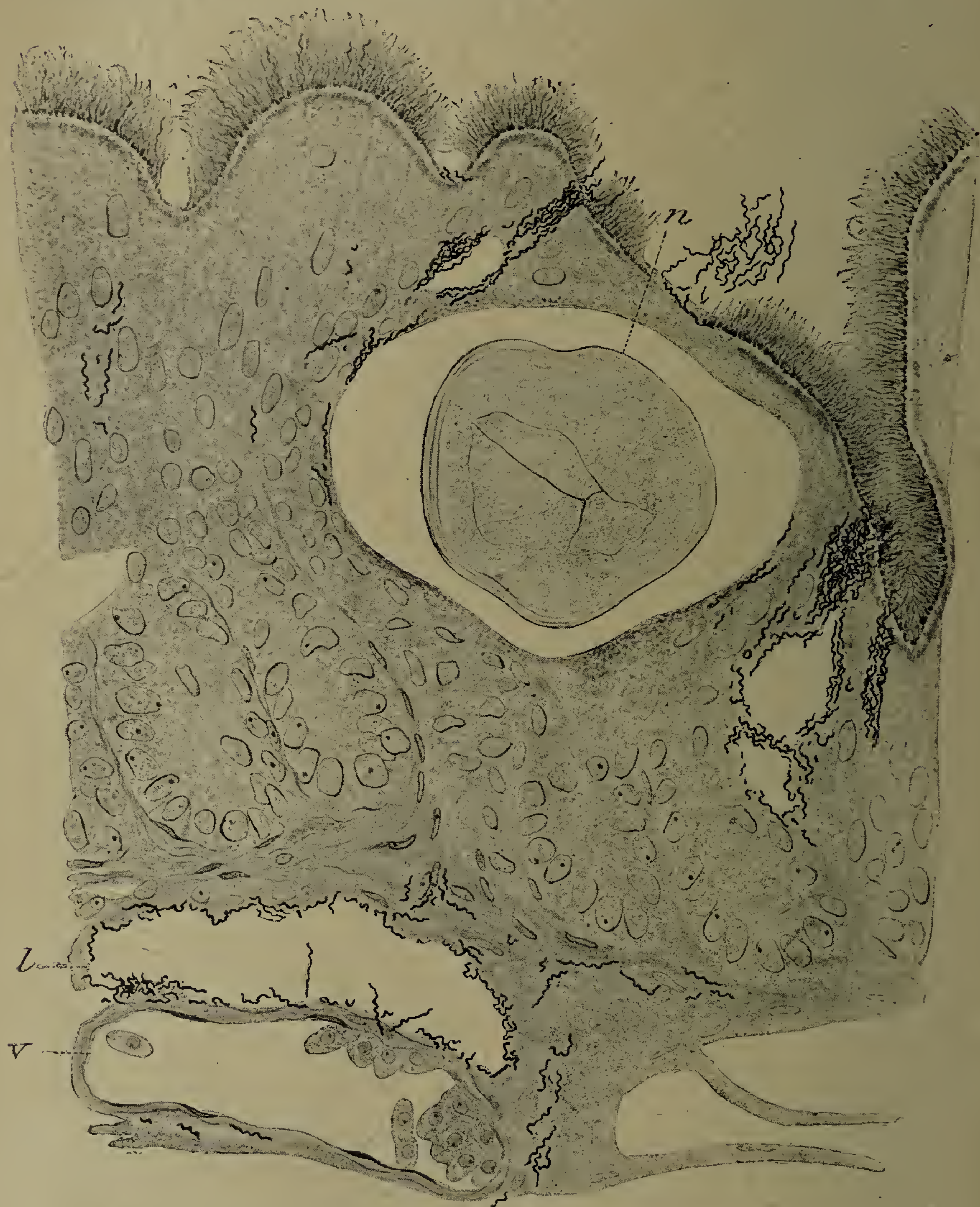
(Cliché communiqué par les Drs O. Duboscq et Ch. Lebailly.)

Fig. 7. — Epithélium rectal de Poisson (*Lepadogaster gouani* Lacép.). A et B. Spirochètes au voisinage du plateau et à l'intérieur des cellules. Méthode de Cajal-Levaditi.

culière, car le même Spirochète, qu'il héberge en qualité de commensal à peu près inoffensif, acquiert un pouvoir pathogène redoutable chez l'Homme et surtout chez le Cobaye : le terrain suffit pour transformer un microorganisme indifférent en un virus redoutable.

Si on rapproche certains de ces faits des observations poursuivies par E. Chatton et A. Ponselle, relativement à

l'adaptation, chez les Batraciens et les Reptiles, des Fla-



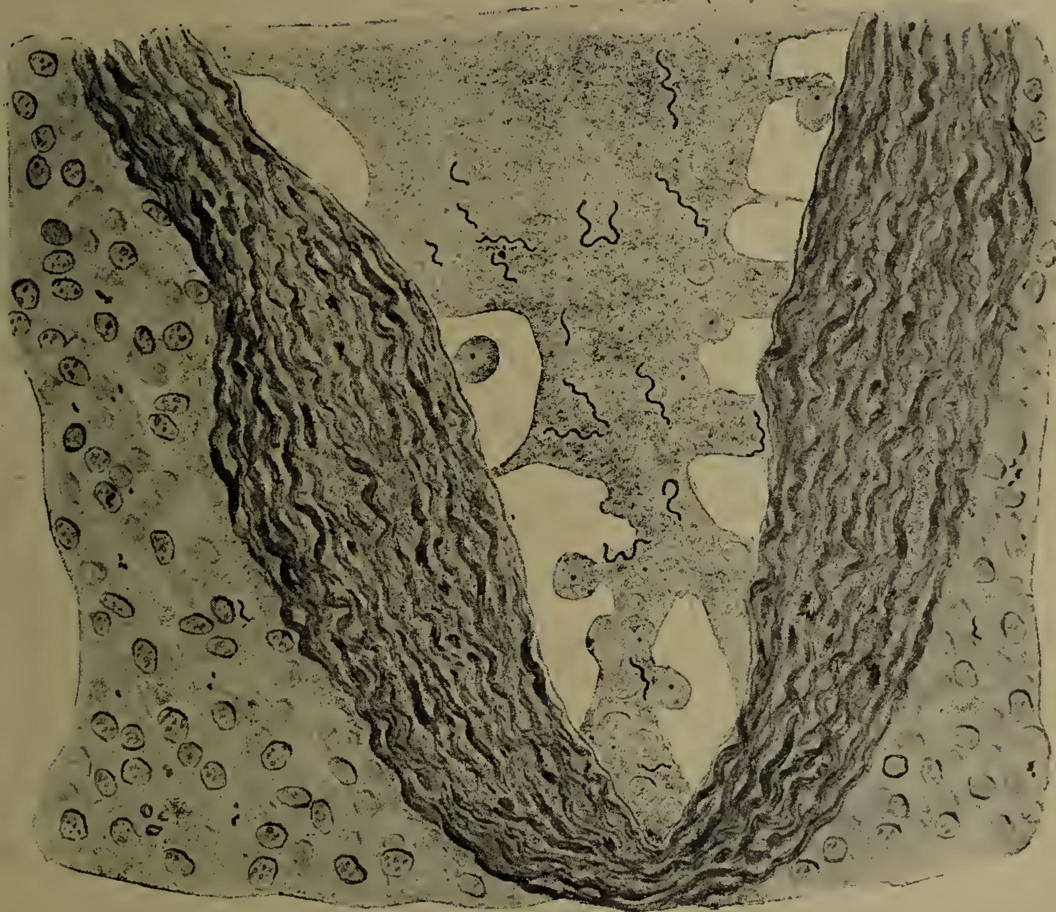
(Cliché communiqué par les Drs O. Duboscq et Ch. Lebailly.)

Fig. 8. — Muqueuse rectale de Poisson (*Onos tricirratus* Brunn) envahie par *Treponema gadi* Neumann. *n*, nématode intraépithélial; *l*, espace lymphatique; *v*, vaisseau sanguin. Méthode de Cajal-Levaditi.

gellés saprophytes à la vie intratissulaire, on est conduit à

se demander si les Spirochètes pathogènes ne dérivent pas également de formes intestinales.

Quel que soit le sort réservé à cette hypothèse par les recherches ultérieures, il n'en reste pas moins évident que le groupe des Spirochétidés englobe un ensemble confus d'espèces imparfaitement caractérisées au double point de vue morphologique et étiologique. Pour de telles formes,



(Cliché communiqué par les Drs O. Duboscq et Ch. Lebailly.)

Fig. 9. — Coupe de la veine splénique d'un Poisson (*Gadus luscus* L.) avec nombreux *Treponema gadi* Neumann. Méthode de Cajal-Levaditi.

on ne peut guère songer à trouver des caractères différentiels suffisants dans les faits de structure; pour éviter des confusions, il est indispensable (et cela est surtout manifeste pour les microorganismes pathogènes) de recourir en outre à des réactifs appropriés (zymases, sels biliaires, saponine, etc.), et surtout aux réactions humorales; celles-ci paraissent particulièrement indiquées pour fournir des diagnoses correctes.

Au cours des recherches relatives aux Spirochètes patho-

gènes pour l'espèce humaine, le microbiologiste devra tenir le plus grand compte : 1° de la présence chez l'Homme de formes saprophytes extrêmement abondantes, et aussi d'espèces pathogènes différentes du *Sp. icterohemorragiæ* (1); 2° de la fréquence des cas de commensalisme réalisé par les microorganismes en question chez les animaux les plus divers, même chez ceux couramment employés dans les laboratoires.

En résumé, au point de vue pathologique, la constatation de Spirochètes dans les excreta et dans les cavités ou organes ouverts d'un malade n'a par elle-même aucune signification; il faut tout d'abord exclure l'hypothèse de formes saprophytes; reste, ensuite, à établir, par les moyens appropriés, le rôle pathogène du microorganisme décelé.

(1) Pour cette question, voir diagnostic microbiologique, p. 242.

DEUXIÈME PARTIE

LA SPIROCHÉTOSE CHEZ LES ANIMAUX

SECTION I

ANIMAUX RÉFRACTAIRES ET ANIMAUX RÉCEPTIFS

Avant d'aborder l'examen des divers animaux au point de vue de leur sensibilité respective vis-à-vis du *Sp. ictero-hemorragiæ*, une remarque s'impose : pour la clarté de l'exposition, nous avons dû établir des catégories tranchées ; biologiquement parlant, cette systématisation ne présente pas une telle rigueur et une foule de conditions peuvent lui imprimer des fluctuations : la souche du virus, sa nature, son ancienneté, la quantité, la voie d'administration, etc... et aussi le terrain sur lequel on opère. C'est pourquoi les résultats, obtenus par les divers expérimentateurs, ne concordent pas toujours exactement. Ces divergences ne sont donc pas dues uniquement au facteur personnel ; elles sont imputables, en partie tout au moins, aux causes sus-indiquées. Sous ces réserves, nous résumerons ci-après les faits essentiels relatifs à la réceptivité des divers animaux étudiés jusqu'ici.

Limitée aux quelques espèces zoologiques entretenues couramment dans les laboratoires, l'expérimentation révèle toute une gamme dans la sensibilité des animaux vis-à-vis du *Sp. icterohemorragiæ*. Un certain nombre (Lapin, Poule et Pigeon) sont le plus souvent réfractaires ; chez quelques autres (Rats et Souris sauvages, Campagnol), ce microorganisme trouve des conditions qui lui permettent d'y vivre, ou tout au moins d'y végéter en commensal, sans inconvé-

nient manifeste pour l'hôte (animal réservoir de virus) ; enfin une troisième catégorie est représentée par les espèces pour lesquelles le virus de la spirochétose est nettement pathogène ; parmi ces dernières, le Cobaye mérite une place spéciale et son affection fera, plus loin, l'objet d'une étude particulière (p. 99 et suivantes).

I. — Animaux habituellement réfractaires.

Dans cette catégorie prennent place divers Singes inférieurs (1), le Chat, le Porc, le Cheval, le Mouton, le Hérisson, le Lapin, la Souris blanche, le Rat blanc, la Poule, le Pigeon et la Grenouille ; la liste s'allongera certainement pour peu qu'on élargisse le champ des investigations. Chez ces animaux, l'inoculation de fortes doses de virus ne provoque pas en général de troubles significatifs ; en tous cas la mort est exceptionnelle et, quand elle survient, elle n'est pas toujours imputable au *Sp. icterohemorragiæ*. Cependant il serait hasardé de conclure que toutes ces espèces sont complètement insensibles au virus ; comme on le verra p. 96, tel ne paraît pas être, en particulier, le cas du Lapin de clapier, de la Souris blanche et du Rat blanc.

II. — Animaux réservoirs de virus.

Sous ce titre, nous groupons les animaux dans les tissus desquels le *Sp. icterohemorragiæ* peut persister pendant un laps de temps plus ou moins prolongé sans provoquer de troubles sensibles ; en d'autres termes, nous étudierons ici les cas où ce microorganisme vit en commensal à l'intérieur d'un hôte.

(1) D'après Huebener et Reiter, l'inoculation du virus spirochétosique aux Singes (espèces non spécifiées) provoquerait simplement de la fièvre qui céderait rapidement ; l'injection au Cobaye de sang prélevé sur ces Primates, environ au cinquième jour de la maladie, serait suivie d'ictère.

§ 1. *Techniques pour déceler les Spirochètes chez les animaux réservoirs de virus.* — Trois procédés sont utilisés :

A. *Recherche, au moyen de l'ultramicroscope, des Spirochètes vivants dans les tissus et humeurs de l'hôte présumé*;

B. *Inoculation au Cobaye d'humeurs et d'émulsions de pulpes organiques provenant de l'hôte présumé*;

C. *Inoculations comme ci-dessus, complétée par la recherche de l'immunité (procédé de Ch. Nicolle et Ch. Lebailly)*.

A. *Recherche, au moyen de l'ultramicroscope, des Spirochètes vivants dans les tissus et humeurs de l'hôte présumé.* — Ce procédé a surtout été employé par Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani, accessoirement par Ch. Nicolle et Ch. Lebailly et par nous-même. Les savants japonais recherchent le microorganisme dans les reins, dans l'urine, dans le foie et dans le sang ; pour chaque organe ou tissu, ils font trois préparations qu'ils étudient à l'ultramicroscope ; si le résultat de l'examen est négatif, ils admettent que l'animal n'héberge pas de parasites. Ce moyen d'investigation est aléatoire et ne peut fournir d'indications que quand les Spirochètes sont relativement abondants; d'autre part, il ne peut renseigner sur l'espèce à laquelle on a affaire, ce qui n'est pas indifférent étant donnée la fréquence des cas de commensalisme.

Les auteurs japonais précités ne se font d'ailleurs pas d'illusion sur la valeur de cette technique; en effet, pour tous les animaux chez lesquels l'examen ultramicroscopique ne décèle pas de Spirochètes, Y. Ido et ses collaborateurs pratiquent des inoculations au Cobaye.

B. *Inoculation au Cobaye d'humeurs et d'émulsions de pulpes organiques provenant de l'hôte présumé.* — Sur l'animal supposé réservoir de virus, on prélève une surrénale, un fragment de foie, de rein, de rate et, au moyen d'un broyeur, on réduit ces organes en bouillie, à laquelle on ajoute, si possible, 1 cm³ d'urine. Finalement, avec une grosse canule, on injecte au Cobaye 1-2 cm³ du mélange, soit par voie intracœlomique, soit par voie sous-cutanée (mieux supportée).

Lorsqu'on ne dispose pas d'appareil spécial, on pulpe les tissus dans un verre à fond conique avec un agitateur et on passe le produit sur une toile métallique assez fine. Les Cobayes inoculés sont maintenus en observation pendant un mois et demi.

C. *Inoculation comme ci-dessus* (B), *complétée par la recherche de l'immunité* (*procédé de Ch. Nicolle et Ch. Lebailly*). — Pour exposer ce procédé, il nous faut anticiper sur des notions qui seront l'objet d'un paragraphe ultérieur. Tous les Cobayes, ayant reçu du virus de la spirochétose ictérohémorragique, en particulier du virus de provenance murine, ne meurent pas. Par conséquent, pour Ch. Nicolle et Ch. Lebailly, la survie de l'animal inoculé n'est pas démonstrative; il faut compléter cette méthode de la façon suivante : on prend matin et soir la température du Cobaye afin de déceler les poussées fébriles; au moyen de l'ultramicroscope, on recherche les Spirochètes dans l'urine; enfin, et surtout, une fois le Cobaye supposé guéri, on l'inocule avec du virus spirochétosique d'origine murine, conservé par passage chez le Cobaye. D'après Ch. Nicolle et Ch. Lebailly, seuls survivent à cette épreuve les animaux ayant acquis l'immunité à la suite d'une infection atténuée, non décelable par la plupart des autres moyens et provoquée par la première injection, consistant en tissus et humeurs de Rat.

§ 2. *Répartition géographique*. — A. La question des animaux réservoirs de virus pour la spirochétose ictérohémorragique a été soulevée pour la première fois par Miyajima (1).

Dès le printemps de 1915, ce microbiologiste établissait qu'au Japon les reins d'une « *Souris des champs* », un Campagnol, le *Microtus montebelloi*, renfermaient un microorganisme ressemblant (ressembling) au *Sp. icterohemorragiæ*. Ce

(1) Nous ne connaissons pas les publications originales de Miyajima; nous citons d'après les mémoires parus dans le *Journal of experimental Medicine* en 1916 et 1918, sous la signature de Y. Ido, R. Hoki, H. Ito, et H. Wani.

fait établi, l'auteur nippon étendit ses investigations à des Rats appartenant au sous-genre *Epymis* (*E. alexandrinus* et *E. norvegicus*) : le rein d'un de ces Rongeurs montra un *Sp. icterohemorragiæ.* Cette constatation, cependant, ne parut pas concluante à Miyajima qui étudiant, à ce moment, la spirochétose ictérohémorragique, se demanda s'il ne s'agissait pas d'une infection de laboratoire. La question resta en suspens jusqu'en 1916 ; le savant japonais obtient alors des résultats significatifs : il retrouve chez le *M. montebelloi* le même Spirochète qu'antérieurement; inoculé au Cobaye, ce microorganisme produit de la fièvre et des hémorragies, et finalement, après plusieurs passages, de l'ictère; d'autre part, comme le sérum immunisant contre le *Sp. icterohemorragiæ* détruit le microorganisme du *Microtus*, Miyajima en conclut que ce dernier parasite est identique à l'agent de la spirochétose ictérohémorragique. Ces constatations ont été le point de vue des recherches de Y. Ido, R. Hoki, H. Ito, et H. Wani qui, à leur tour, décèlent le *Sp. icterohemorragiæ* chez les Rats proprement dits (*Mus decumanus* et *M. alexandrinus*) (1).

B. Dès que nous eûmes connaissance (1916) des observations de Miyajima, nous nous préoccupâmes de rechercher le microorganisme de la spirochétose ictérohémorragique chez les Rats qui pullulaient dans les tranchées occupées par les armées françaises ; dans un lot de cinq Surmulots, que notre confrère le Dr S. Costa avait bien voulu faire capturer, sur notre demande, dans la région de Ricquebourg (Oise), un Rongeur hébergeait des *Sp. icterohemorragiæ.* Très peu de temps après, A. Stokes, J. A. Ryle et W. H. Tytler étendaient (1917) cette conclusion à la partie du front de France, alors tenu par les troupes anglaises.

Ce premier point établi, nous aurions désiré faire une

(1) Les mêmes auteurs ont constaté, en outre, la présence du *Sp. icterohemorragiæ* chez le « Field Mouse ». Il est bien difficile de deviner quel est le Rongeur visé par les savants japonais ; en effet, le « Field Rat » d'un premier mémoire est devenu ensuite un Campagnol (*Microtus*).

enquête méthodique relativement à la répartition, sur le territoire français, du Rat réservoir de virus pour la spirochétose ; diverses causes, en particulier la pénurie de Cobayes, nous ont empêchés de réaliser ce projet. Pour la même raison, nous n'avons pas pu pratiquer des inoculations suffisamment nombreuses pour établir une statistique. Nous avons cependant réussi à déceler des Rongeurs réservoirs de virus dans trois villes de l'intérieur : à Lorient, grâce à l'obligeance de nos confrères de la Marine, les D[rs] Altabegœty et Manine, nous avons disposé de douze Surmulots adultes provenant du port militaire (mai 1917) ; un de ceux-ci était parasité par le *Sp. icterohemorragiæ.*

Vers la même époque, notre collègue, le D[r] Brumpt, alors à Rennes, a bien voulu faire recueillir à notre intention une quinzaine de Rats (*M. decumanus*). Tous ces Rongeurs ont été nécropsiés et examinés, mais faute de Cobayes, nous avons dû nous borner à pratiquer une seule inoculation. Dans ce but, nous avons choisi une vieille femelle à rate hypertrophiée. Un Cobaye, injecté avec le produit de broyage (2 cm^3) du foie, de la rate, du rein et de la surrénale du Surmulot en question, est mort de Spirochétose typique en 8 jours.

Dans le but d'étendre notre enquête, nous nous sommes rendus une première fois à Marseille en avril 1917, où le D[r] Dupuy, directeur de la Santé, nous a prêté le concours le plus cordial et le plus efficace en même temps qu'il mettait à la disposition de l'un de nous le laboratoire des services sanitaires maritimes. Pendant notre séjour dans cette ville, notre confrère nous a procuré un nombre plus considérable de Rats que nous n'en avions examiné en aucun autre point du territoire. En quelques jours, nous avions réuni 30 sujets adultes (quelques Rats noirs, Surmulots prédominants), provenant de divers quartiers de la basse ville ainsi que de navires. Ce lot (1), déjà assez considérable, ne comprenait

(1) La pénurie de Cobayes nous a empêché d'étendre nos recherches à un plus grand nombre de Rats.

pas un seul animal infecté par le *Sp. icterohemorragiæ*.

De l'innocuité des inoculations, nous nous sommes bien gardés de conclure à la non-existence de Rats réservoirs de virus à Marseille. Comme pour d'autres maladies infectieuses, la peste notamment, nous avons songé à des influences thermiques ou saisonnières. C'était là une hypothèse que nous nous proposions de vérifier le plus prochainement possible, mais qu'il ne nous fut possible de contrôler que l'année suivante, en mai 1918. Les nouvelles recherches furent effectuées comme les précédentes au laboratoire des services sanitaires maritimes; elles furent poursuivies avec la même technique, dans des conditions identiques et sur des Rats de mêmes provenances; seule, l'époque des prélèvements varia (16-21 mai 1918). Nos investigations portèrent sur 30 Surmulots (*M. decumanus*), choisis entre les plus gros et les plus âgés, dans un lot de plus d'une centaine, provenant à la fois de la ville et de navires. Faute d'installation convenable, nous n'avons pas pu rechercher les Spirochètes dans les humeurs ni dans les tissus frais au moyen de l'ultramicroscope; d'autre part, la pénurie de Cobayes ne nous a pas permis d'utiliser tous les animaux que le Dr Dupuy avait fait recueillir à notre intention; pour la même raison, nous avons dû souvent inoculer à un Cobaye unique les produits de broyage du foie, de la rate, du rein et des surrénales de plusieurs Rats. Les conditions, dans lesquelles nous avons dû opérer, ne nous permettent donc pas de nous rendre compte de la proportion suivant laquelle ces Rongeurs sont infectés. Cependant, deux cas positifs montrent qu'à certaines époques, tout au moins, le Surmulot de Marseille, qu'il provienne de la ville ou des navires, représente ici encore un réservoir de virus pour la spirochétose ictérohémorragique.

C. Nos premières constatations relatives à la présence du *Sp. icterohemorragiæ*, chez le Surmulot des tranchées, déterminèrent (janvier 1917) J. Courmont et P. Durand à rechercher si le Rat d'égout, même dans des régions éloignées du

front et indemnes d'ictère hémorragique, ne pourrait pas être un réservoir de Spirochètes. Dans ce but, ces médecins examinèrent 50 spécimens capturés à Lyon : 17 dans les abattoirs de Perrache, 17 dans ceux de Vaise, 16 dans une fabrique de bougies de ce même faubourg. Ces deux derniers points ne sont éloignés que de 800 mètres, mais le premier est à plus de 5 kilomètres des deux autres; il en est encore séparé par la Saône; J. Courmont et P. Durand pensent qu'il n'y a pas de contact probable entre les animaux de Perrache et ceux de Vaise. Néanmoins, les trois lots offraient des exemples de commensalisme du *Sp. icterohemorragiæ*.

Quelques semaines après, E. Renaux constata extemporanément la présence d'un Spirochète dans les reins d'un Rat, capturé à 40-50 kilomètres du front tenu alors (1917) par l'armée belge.

A l'Institut Pasteur de Tunis, Ch. Nicolle s'est occupé, à son tour, de la question du Rat réservoir de virus. Une première enquête, poursuivie avec la collaboration de G. Blanc (9 février-6 mars 1917) et portant sur 119 Rongeurs, n'avait fourni qu'un résultat négatif. En publiant leurs recherches, ces auteurs avaient eu soin de noter que les Rats examinés provenaient de diverses rues de la ville indigène de Tunis : l'expérience, en effet, avait montré que la pathologie du Rat tunisien n'était pas exactement la même dans les différents quartiers de la ville; c'est ainsi que la présence de Rats pesteux n'a jamais jusqu'à présent été remarquée à Tunis en dehors du port et de quelques rues adjacentes. Il y avait également lieu peut-être de tenir compte de la saison, l'enquête ayant été menée en hiver. Ces réserves étaient légitimes (1), car de nouvelles investigations, effectuées cette fois avec la collaboration de Ch. Lebailly à l'automne de 1917 (25 septembre-3 décembre 1917), ont abouti à des résultats positifs pour les Rats (*M. decumanus*) provenant des abattoirs; en revanche,

(1) Vraisemblablement, telle est encore la cause des recherches infructueuses de A. Leger et Certain, à Dakar.

8 Rongeurs capturés dans diverses rues de la ville sont indemnes.

Un an après, à la suite d'expériences effectuées à Alger, A. Lhéritier aboutissait à des conclusions analogues.

D. A l'étranger, la question du Rat réservoir de virus a retenu l'attention de plusieurs auteurs, dont, faute des documents nécessaires, nous ne saurions donner une liste complète. Nous pouvons, cependant, citer les constatations positives de A. Monti à Bergame, de Grasso à Gênes, de A. C. Coles à Bournemouth (Angleterre), de Dalmau à Barcelone (Espagne), de J. W. Jobling et A. A. Eggstein à Nashville (Tennessee, U. S. A.), de H. Noguchi à New-York (U. S. A.), de H. de Beaurepaire-Aragao à Rio-de-Janeiro.

Ces indications fragmentaires suffisent pour établir que les Rats réservoirs de virus pour la spirochétose ictérohémorragique doivent être répandus sur la majeure partie de la terre. A ce point de vue, il convient de tenir compte du rôle que peuvent jouer les Rongeurs qui pullulent à bord des navires et chez lesquels, on l'a vu, nous avons signalé la présence de Spirochètes commensaux.

§ 3. *Fréquence des Animaux réservoirs de virus. Influence aes conditions ambiantes.* — Actuellement, les observations sont encore trop peu nombreuses et surtout trop peu étendues pour qu'il soit possible de se rendre compte de la proportion suivant laquelle les Rats sont parasités par le *Sp. icterohemorragiæ.* Nous ne possédons à ce sujet que quelques indications, en particulier celles dues à Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani, à Saïto (Japon), à J. Courmont et P. Durand (Lyon), à A. C. Coles (Angleterre), à Ch. Nicolle et Ch. Lebailly (Tunis), enfin à A. Lhéritier (Alger).

Au Japon, 149 *M. decumanus* donnent une proportion de 40,2 °/₀ de sujets parasités; pour 24 *M. alexandrinus*, le pourcentage s'abaisse à 0,8 (Ido, Hoki, Ito et Wani). Avec un autre médecin japonais, Saïto, le chiffre s'élève à Kyoto à 50 °/₀.

En 1917, des recherches analogues, poursuivies également par la méthode des inoculations, ont fourni à J. Courmont et P. Durand des chiffres moins élevés : sur 50 Rats recueillis dans la région lyonnaise (voir ci-dessus p. 82), 4 étaient parasités : 2 provenaient des abattoirs et 1 d'une fabrique de bougies de Vaise; le dernier avait été capturé aux abattoirs de Perrache. En Angleterre, A. C. Coles a obtenu un pourcentage voisin de 9.

Au lieu de s'en tenir comme les auteurs précédents aux indications fournies par les inoculations, Ch. Nicolle et Ch. Lebailly ont complété celles-ci par la recherche de l'immunité (voir, p. 78, le procédé de ces auteurs) : dans ces conditions, ils estiment que 28,57 °/₀ des Rats des abattoirs de Tunis abritent dans leurs tissus le *Sp. icterohemorragiæ* (automne 1917). Pour A. Lhéritier, qui a recours simplement aux injections, à Alger, la proportion des Rats parasités s'abaisse considérablement : 6 °/₀ au maximum. D'autre part, les statistiques de cet auteur introduisent deux facteurs nouveaux : la saison et l'habitat. Pour le Surmulot des faubourgs d'Alger, notre collègue compte 3 °/₀ d'infectés en été et 6 °/₀ en hiver; par contre, dans le port, le pourcentage hivernal ne dépasse pas 0,5. L'influence de l'habitat est encore mise en évidence dans la statistique de A. C. Coles : dans la ville de Bournemouth, la proportion de Rats hébergeant des Spirochètes est de 5,26 °/₀; elle s'élève à 9,67 °/₀ chez les Rongeurs des campagnes environnantes.

Actuellement, il est impossible de dégager la signification exacte de ces résultats numériques; en tout cas, ils ne cadrent pas avec ce que nous savons de la recrudescence chez l'Homme de la spirochétose pendant la saison chaude (1).

§ 4. *Espèces zoologiques représentant des réservoirs de virus.* — Jusqu'à ce jour, le nombre des espèces zoologiques

(1) Au moment où nous corrigeons ces lignes (décembre 1918), nous diagnostiquons 2 nouveaux cas de spirochétose ictérohémorragique à Paris.

chez lesquelles vit en commensal le *Sp. icterohemorragiæ* est restreint : on ne peut citer que le *Microtus montebelloi* et les Rats proprement dits. Sous ce dernier terme, nous comprenons le Rat noir (*M. alexandrinus*), le Surmulot (*M. decumanus*) ainsi que les sous-genres du genre *Mus*, en particulier les *Epymis*.

Quelques auteurs ont recherché le virus chez d'autres animaux, mais les résultats ont été négatifs : c'est le cas notamment du *Vespertilio kühli* et de la Souris, à Tunis (Ch. Nicolle et Ch. Lebailly), du Hérisson de la Brie (L. Martin et A. Pettit), etc...

§ 5. *Répartitions tissulaire et humorale du Sp. icterohemorragiæ chez les animaux réservoirs de virus.* — Chez les Rats réservoirs de virus, le *Sp. icterohemorragiæ* est surtout abondant dans l'urine et le rein.

Seuls Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani ont effectué leurs observations sur une échelle suffisamment étendue pour qu'on en puisse tirer des indications statistiques : le gros intestin et le foie ne renferment pas de parasites; tel est encore le cas du sang même chez les Rats dont le parenchyme rénal abrite des Spirochètes. En revanche, ceux-ci s'observent assez fréquemment dans le rein et l'urine; sur un lot de 71 Rats, Y. Ido et ses collaborateurs ont observé la spirochéturie avec une fréquence de 31 °/₀; chez 19 de ces animaux, les microorganismes existaient à la fois dans le rein et dans son produit d'excrétion; en revanche, dans 3 cas où le parenchyme rénal paraissait indemne, l'urine renfermait des parasites. Un fait établit l'abondance des Spirochètes chez certains sujets : 0,1-0,2 cm^3 d'urine, injecté au Cobaye par voie intracœlomique, suffit pour provoquer une spirochétose mortelle.

Le pourcentage des reins parasités est un peu moins élevé (28,3 °/₀) que celui de la spirochéturie; dans quelques cas, cependant, les Spirochètes sont décelables à l'ultramicroscope : leur nombre varie entre un à quinze par champ optique; exceptionnellement, ils peuvent former des sortes

de touffes; ils sont toujours animés de mouvements rapides.

§ 6. *Le virus murin.* — Comme pour nombre d'autres parasites, le Spirochète est hébergé surtout par les sujets adultes.

A. *Persistance du virus.* — Au point de vue morphologique, aucun caractère ne permet de différencier le virus murin du virus humain; mais cette ressemblance n'a guère de valeur, car des espèces manifestement distinctes peuvent la présenter également. D'autre part, nous ignorons le laps de temps pendant lequel un Rongeur est capable de constituer un réservoir de virus. Seules, des expériences de laboratoire, telles que celles de Ch. Nicolle et Ch. Lebailly, peuvent fournir, à ce point de vue, quelques indications approximatives. Le virus spirochétosique (d'origine murine, conservé sur Cobaye) injecté au Rat est décelable (par inoculation) chez *M. decumanus*, 69 jours, et chez *M. alexandrinus*, 102 jours après l'injection.

Chez la Souris grise, l'injection du virus spirochétosique de passage donne des résultats constants; toutefois, ceux-ci n'apparaissent tels qu'à condition que l'inoculation des organes de la Souris au Cobaye de contrôle soit pratiquée à dose massive. La conservation latente du *Sp. icterohemorragiæ* chez la Souris atteint au moins cent jours; peut-être même est-elle indéfinie.

L'inoculation à ce dernier Rongeur constitue donc un procédé commode pour le transport à distance et la conservation à peu de frais du virus de l'ictère infectieux.

Que le commensalisme soit spontané ou expérimental, le *Sp. icterohemorragiæ* ne provoque aucun trouble sensible sur son hôte. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Pour notre part, nous avons à plusieurs reprises observé de la splénomégalie chez les Rats parasités par le Spirochète d'Inada et Ido; mais, étant donnée la fréquence des lésions organiques chez les individus âgés, nous nous garderons d'établir une relation entre ces deux phénomènes.

B. *Identité des virus murin et humain.* — Le fait que les microorganismes, tant d'origine humaine que d'origine murine, provoquent chez le Cobaye des lésions comparables, semble indiquer qu'ils appartiennent à une même espèce; les réactions humorales légitiment cette supposition : à Miyajima, on l'a vu, revient le mérite d'avoir démontré que le sérum immunisant, préparé avec un virus d'origine humaine, neutralise le Spirochète commensal du *Microtus*. De notre côté, nous avons constaté que la réciproque est également vraie : le sérum préparé à Tunis, avec du virus murin, par notre collègue Ch. Nicolle, rend le Cobaye réfractaire au virus humain. Au Japon, Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani ont étendu les observations de leur compatriote Miyajima au Surmulot et au Rat noir et ont trouvé une nouvelle confirmation de celles-ci dans les phénomènes de spirochétolyse qui se produisent consécutivement à l'injection intracœlomique d'un mélange de Spirochètes d'origine humaine et de sérum immunisant vis-à-vis de ce virus. Finalement, reprenant à New-York (U. S. A.) les recherches de ses prédécesseurs, H. Noguchi a affirmé l'identité des Spirochètes des diverses provenances (nord-américaines, asiatiques et européennes), isolés aussi bien chez l'Homme que chez le Rat.

C. *Réactions de l'organisme vis-à-vis du virus murin.* — Au point de vue du mode d'action du *Sp. icterohemorragiæ*, on notera de profondes différences (1) même chez des animaux appartenant à un même ordre zoologique et unis entre eux par des affinités aussi étroites que la Souris, le Rat, le Lapin et le Cobaye; toutefois, ceux-ci réalisent tous une même condition pour le Spirochète : leur sérum n'exerce *in vitro* aucune action défavorable sur ce microorganisme; mais, si on injecte ce dernier dans le cœlome du Rat et de la Souris, on constate presque immédiatement des phéno-

(1) Ce n'est point là un fait rare; nombre de Microbes, en particulier le Bacille de la diphtérie, agissent de façon extrêmement variable sur les diverses espèces de Mammifères auxquels on l'inocule. Voir le mémoire consacré par A. Pettit à l'étude de cette question.

mènes de phagocytose extrêmement actifs; il est singulier cependant que ce processus n'aboutisse pas à la destruction de tous les Spirochètes et que ceux-ci puissent persister pendant de longs jours dans les parenchymes organiques du Rat et de la Souris. Ce dernier fait semble indiquer, enfin, que l'immunité relative dont jouissent ces Rongeurs tient en partie, tout au moins, à une résistance propre des éléments anatomiques.

§ 7. *Evolution du virus murin chez le Cobaye.* — Suivant diverses influences, en particulier suivant la voie d'administration, suivant la qualité et la quantité du matériel inoculé, chez le Cobaye, la durée de l'incubation de la spirochétose provoquée par le virus murin varie dans des limites assez étendues. Les règles, que certains auteurs ont formulé à ce sujet, souffrent trop d'exceptions pour qu'elles nous paraissent acceptables ; si, dans un certain nombre de cas, la durée peut être fixée très approximativement à une douzaine de jours, sachons que les observations actuelles indiquent comme termes extrêmes les septième et quarante-deuxième jours.

A titre documentaire, nous reproduisons ci-dessous deux observations de spirochétose réalisée chez le Cobaye par injection de virus murin.

Cas I. — 21 mai 1918. Surmulot gros et pleinement adulte ; rate hyperplasiée et îlots nécrotiques au niveau du foie; capturé dans le voisinage de l'Hôtel-Dieu à Marseille. Inoculation de pulpe de foie, rate, surrénale et rein à un Cobaye. Celui-ci succombe, avec les lésions caractéristiques de la spirochétose ictérohémorragique, le 28 mai; Spirochètes nombreux dans le foie et dans la surrénale. Le virus est réinoculé avec succès à des Cobayes une seconde fois. Faute d'animaux, les passages sont alors arrêtés.

Cas II. — 21 mai 1918. 3 Surmulots gros (pour des Rats de navires) et pleinement adultes, capturés à Marseille sur un vapeur en provenance de Salonique. Inoculation de pulpe de foie, rate, surrénale et rein à un unique Cobaye. Celui-ci

succombe, avec les lésions caractéristiques de la spirochétose ictérohémorragique, le 11 juin; très nombreux Spirochètes dans le foie et la surrénale. Passages comme ci-dessus.

La sémiologie retiendra peu notre attention, car elle se traduit par les mêmes signes que celle qu'engendre chez le Cobaye le virus humain; ici encore les symptômes cardinaux sont représentés par la fièvre, l'ictère et les hémorragies. Très rapidement, l'élévation thermique atteint 38°-39°; vers la fin de l'infection, l'hypothermie est de règle et l'ictère fait son apparition; les hémorragies externes sont moins abondantes que les internes; elles sont antérieures à la chute de la température.

Dans les cas suivis de mort, la nécropsie met en évidence des lésions qui présentent une ressemblance frappante avec celles provoquées par le virus d'origine humaine; pour la description de celles-ci nous renvoyons le lecteur aux pages consacrées à l'étude de la maladie du Cobaye (p. 99); nous nous bornerons ici à signaler quelques traits spéciaux à l'action du Spirochète provenant du Rat.

Comme nous l'avons indiqué, le virus murin du Japon serait très actif puisque 0,1-0,2 cm³ d'urine suffirait pour infecter le Cobaye. A Tunis, Ch. Nicolle et Ch. Lebailly ont isolé un Spirochète dont la virulence s'est accrue progressivement; du second au dixième passage, la mort survenait en trois jours; vers le vingtième, l'évolution se terminait en quarante-huit heures; certains Cobayes ont succombé en vingt-quatre heures. En France, tel ne paraît pas être le cas : pour notre part, nous n'avons observé d'infection que chez les Cobayes inoculés avec de fortes doses de pulpes organiques et d'urine; en outre, lors de la première injection au Cobaye, les lésions, en particulier l'ictère et les hémorragies, sont relativement discrètes; enfin, il peut se faire que les Spirochètes ne soient pas décelables et, parfois, il faut pratiquer un nouveau passage pour les mettre en évidence, ce qui d'ailleurs n'est pas toujours possible. Nombreux, en effet, sont les échecs auxquels nous nous sommes heurtés

en pareilles circonstances; maintes fois, le passage du virus du premier au second Cobaye ne s'effectue pas; pour expliquer ce résultat, on ne saurait incriminer une technique défectueuse, car si on inocule simultanément plusieurs animaux, un certain nombre s'infectent alors que les autres restent indemnes. Ces faits sont d'ailleurs confirmés par d'autres auteurs; dans les expériences de Miyajima relatives au virus du *Microtus montebelloi*, l'ictère et les hémorragies ne sont apparues qu'après plusieurs passages. Non moins significatives sont les observations qu'a poursuivies, à Alger, A. Lhéritier : d'une façon générale, la virulence des Spirochètes isolés de l'organisme du Rat a diminué au cours des passages; le virus de la première série s'est éteint au troisième passage (1 Cobaye seulement sur 2 s'infecte au deuxième passage; incubation 16 jours; aucun des Cobayes inoculés pour le troisième passage ne contracte la spirochétose); quant au virus de la deuxième série, il s'est perdu au huitième passage avec des incubations de plus en plus prolongées : 5, 5, 6, 6, 5, 10 et 12 jours, alors que des Cobayes, inoculés à Alger dans les mêmes conditions et à la même époque avec un de nos virus, mouraient régulièrement, en 5-6 jours, ictérohémorragiques et présentant constamment des Spirochètes à tous les passages. De ces diverses observations, un fait se dégage : l'injection au Cobaye de virus murin ne détermine pas à coup sûr la spirochétose; par conséquent, on est amené à se demander si le procédé proposé par Ch. Nicolle et Ch. Lebailly (voir p. 78) n'expose pas, dans quelques cas tout au moins, à interpréter un état réfractaire spontané comme la preuve d'une immunité qu'aurait conférée une infection antérieure.

Pour notre part, au risque de n'obtenir que des statistiques faibles, en ce qui concerne le dépistage des animaux réservoirs de virus, nous ne considérons comme positives que les inoculations au Cobaye réalisant les conditions suivantes : mort en hypothermie, lésions ictérohémorragiques, présence du Spirochète dans les viscères ou dans les humeurs,

présence d'agglutinine dans le sérum, neutralisation du microorganisme par le sérum immunisant, passage du virus à d'autres Cobayes.

§ 8. *Rapports possibles entre la présence de Rats réservoirs de virus et l'infection de l'Homme par le Sp. icterohemorragiæ.* — Au point de vue étiologique, le fait important à retenir en ce qui concerne le Rat réservoir de virus, c'est que le Spirochète est localisé dans le rein, d'où il passe avec l'urine dans le milieu extérieur. D'autre part, une notion ancienne, confirmée par les recherches les plus récentes, enseigne que les ictères infectieux s'observent de préférence chez les individus qui vivent en promiscuité avec les Rats ; Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani admettent même un rapport direct entre la fréquence de la spirochétose chez l'Homme et l'abondance des Rats réservoirs de virus ; c'est ce que semble mettre en évidence le tableau ci-après que nous leur empruntons (p. 92).

La spirochétose humaine ne s'observe que tout à fait exceptionnellement à la suite de morsures de Rat : on n'en peut citer actuellement que deux cas. Force est donc de rechercher une autre voie de contagion. Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani ont été ainsi amenés à incriminer la boue souillée par l'urine des Rongeurs. En faveur de cette hypothèse, on peut invoquer la fréquence de la spirochétose chez les mineurs japonais. A ce propos, il convient de préciser ; tout d'abord, les mines à sol sec ne fournissent guère de cas d'ictère infectieux, cette affection étant en quelque sorte l'apanage des fosses boueuses ; dans ce dernier cas, la morbidité s'observe presque exclusivement chez les Hommes qui travaillent dans les fonds alors que les ouvriers de la surface restent indemnes ; enfin, la réaction de la boue varie suivant les régions. Or, la pratique des cultures nous a montré l'importance de cette condition pour les Spirochètes. Dans les mines d'Ita, d'Hondo et de Nishizinmachi, le sol est alcalin, tandis que c'est l'inverse dans celles de Miike, d'Yamano et d'Akaike : à Miike, la spirochétose ictérohémorragique

est inconnue ; pour Yamano, la moyenne des cas d'ictère infectieux varie annuellement de 5-20 ; à Hondo, elle atteint 80-100 et, à Ita, elle s'élève à 200. Notons enfin qu'à Akaike, où 80 pour 100 des Rats sont des réservoirs de virus, mais dont la boue a une réaction acide, on ne compte guère, par an, plus de 7-8 jaunisses fébriles.

Répartition géographique des Rats réservoirs de virus au Japon.

PROVENANCE DES RATS	NOMBRE DE RATS examinés	NOMBRE DE RATS présentant des Spirochètes	POURCENTAGE	OBSERVATIONS
Fukuoka et environs	52	22	42,3	Cas assez nombreux de spirochétose humaine dans les environs de Fukuoka.
Mines de charbon de la province de Fukuoka	22	11	53,5	Les trois mines de la province de Fukuoka (Tagawa, Hondo et Akaike) fournissent un nombre variable de cas de spirochétose humaine.
Naokata, province de Fukuoka	3	0	0	
Otsu, province de Shiga.	6	0	0	
Tsuchiura, province d'Ibaraki	1	1	100	
Mimasaku, province d'Okayama	6	0	0	
Tottori, province de Tottori	1	0	0	
Total	91	34	37,4	

Quant aux animaux réservoirs de virus, il est possible qu'ils s'infectent également et plus efficacement encore par la boue dans laquelle ils vivent et dont leurs aliments sont si fréquemment imprégnés ; en outre, les morsures, dont

les Rats offrent si souvent des traces, doivent représenter un autre mode de propagation ; enfin, ils peuvent se contagionner en s'entre-dévorant vivants ou morts.

Pour l'examen des conditions de pénétration du Spirochète chez les Mammifères, nous renvoyons le lecteur au paragraphe consacré spécialement à cette question, p. 50.

III. — Animaux réceptifs.

§ 1. *Homme et Cobaye.* — Actuellement, on ne connaît que deux Mammifères franchement réceptifs pour le *Sp. icterohemorragiæ* : l'Homme et le Cobaye. Chez le premier, ce virus peut provoquer une maladie susceptible de présenter les degrés les plus variables de gravité (voir la troisième partie, p. 141) ; chez le Rongeur, la spirochétose ictérohémorragique est exceptionnellement sévère ; elle se termine habituellement par la mort (voir la deuxième partie, p. 99).

Par suite des divergences qu'on note dans les observations des auteurs, nous sommes assez embarrassés pour établir la liste des autres Mammifères sensibles au virus spirochétosique ; il ne nous paraît pas possible de résoudre actuellement la question et nous devons nous borner à consigner ici les indications souvent discordantes, fournies par les expérimentateurs. Sous ces réserves, examinons comment se comportent le Chien, la Souris blanche, le Rat blanc et le Lapin de clapier.

§ 2. *Chien.* — Cet animal a été l'objet de recherches spéciales de la part de J. Courmont et P. Durand, et de A. Monti.

La question a été abordée, en 1917, par les deux hygiénistes lyonnais ; c'est le point de vue étiologique qui les guide dans leurs intéressantes investigations : étant donnée la contagiosité de la spirochétose chez les espèces réceptives, ces auteurs recherchent si les animaux, en

rapport avec les Rats et l'Homme, tel le Chien, sont sensibles au virus et, par conséquent, s'ils sont capables de le transmettre à l'espèce humaine. Chez l'animal jeune (3 mois environ, poids 2 à 4 kilogrammes), l'inoculation intrapéritonéale ou sous-cutanée d'un minime fragment de foie de Cobaye contenant des Spirochètes et broyé dans 5 cm^3 d'eau salée, ou bien l'ingestion en un seul temps de la moitié d'un foie de Cobaye ont constamment provoqué un ictère mortel.

A partir de l'injection ou de l'ingestion infectantes, jusqu'à la veille de l'apparition de l'ictère, la température de l'animal reste normale, autour de 39°, sans ascension ni descente appréciables ; on ne remarque aucun symptôme pathologique. La veille de l'apparition de l'ictère, l'animal devient triste, hébété, perd l'appétit, vomit et a parfois de la diarrhée sanguinolente. Presque toujours, il existe du larmoiement avec gonflement des vaisseaux de la sclérotique. La température commence à descendre au-dessous de 39°. L'ictère apparaît aux conjonctives environ 6-7 jours après l'administration de matériel infectieux. En 24 heures, il s'étend aux muqueuses et aux parties blanches de la peau. Les urines, jaune d'or, contiennent des pigments, des sels biliaires et de l'albumine. Les selles sont peu ou pas décolorées. L'animal ne mange plus et perd, en 48 heures, plus de 1/7 de son poids. Il est de plus en plus prostré. La température baisse rapidement et la mort survient du 2e au 4e jour de l'ictère, dans une hypothermie qui peut s'abaisser à 31°2.

A l'autopsie, on constate un ictère généralisé, assez intense, de teinte jaune d'or foncé. Certaines zones du foie sont marbrées de vert par la bile ; dans les gros canaux biliaires et la vésicule, la bile, très épaisse, est intensément colorée. Les reins sont très pâles, fortement ictériques. Les hémorragies se bornent souvent à un léger pointillé du rectum et de la portion terminale du côlon, affectant à la fois la séreuse et la muqueuse. Dans d'autres cas, les extravasations sanguines sont très abondantes et inté-

ressent presque tous les viscères, infiltrant les deux faces du tube digestif, la rate, les ganglions lombaires et mésentériques, les reins et même le pancréas et le thymus.

Les poumons peuvent être le siège de foyers hémorragiques plus ou moins irréguliers comme chez le Cobaye, ou d'hémorragies très nombreuses, en petits nodules de 2 à 3 mm. disséminés dans toute l'épaisseur du parenchyme. De deux cas où il n'y avait pas d'hémorragie visible à l'œil nu, l'un présentait un œdème pulmonaire bilatéral massif, l'organe laissant échapper à la coupe une abondante sérosité spumeuse, teintée à la fois par des pigments biliaires et par des globules rouges en petite quantité, l'autre un œdème pulmonaire moins intense développé surtout dans certains lobes.

Les inoculations de sang, de liquide péricardique, d'émulsion de foie ou de rein de ces Chiens ont été positives chez le Cobaye.

En résumé, après inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale, ou après ingestion de matériel infectieux, le jeune Chien contracte constamment une spirochétose ictérohémorragique typique et mortelle.

Quelques semaines après, A. Monti a confirmé les résultats de J. Courmont et de P. Durand, en transmettant la spirochétose à des Chiens dont le cholédoque avait été lié auparavant. La mort est survenue au bout de 9 jours ; à la nécropsie, on constatait de l'ictère, des petites hémorragies éparses dans le parenchyme pulmonaire, ainsi que de l'hypertrophie des ganglions ; enfin, les sucs hépatique et rénal renfermaient de nombreux parasites.

De notre côté, nous avons fait quelques expériences sur le Chien ; mais nous n'avons pas observé de phénomènes aussi probants que J. Courmont et P. Durand ; à ce propos, il convient de noter que les médecins lyonnais opéraient sur de jeunes animaux alors que nous avons utilisé des sujets adultes ; la divergence des résultats tient peut-être à ces

conditions différentes (1); d'ailleurs, Krukenberg (2) ne serait pas parvenu à infecter ce Carnivore en lui inoculant du sang prélevé sur des malades atteints de spirochétose ictérohémorragique. En tout cas, voici ce qui ressort de nos expériences : inoculé avec une quantité de virus proportionnellement équivalente à celle qui suffit pour infecter le Cobaye, le Chien adulte contracte, presque à coup sûr, la spirochétose ; la mort est la terminaison habituelle; à la nécropsie, les lésions sont analogues à celles du Cobaye mais l'ictère est moins accusé; les sucs hépatique et rénal ne renferment que des Spirochètes peu nombreux. Le virus ne peut être passé de Chien à Chien qu'un petit nombre de fois; rapidement, il cesse d'être actif.

§ 3. *Souris blanche*, *Rat blanc et Lapin de clapier*. — Le cas de ces trois Rongeurs est beaucoup plus délicat. Pour notre part, en injectant à la Souris blanche, au Rat blanc et au Lapin de clapier une quantité de virus humain, conservé par passage sur Cobaye, proportionnellement équivalente à plusieurs doses rapidement mortelles pour ce dernier Rongeur, jamais nous n'avons déterminé ni la mort, ni des phénomènes ictérohémorragiques, ni même des troubles significatifs. Aussi avons-nous classé ces trois types parmi les espèces réfractaires. Cependant, il ne faut pas oublier que ces animaux ne se comportent pas toujours ainsi : R. Kaneko a réussi à rendre ictérique un Rat blanc; sur 14 Souris blanches inoculées par Y. Ido, R. Hoki et H. Wani, 4 ont présenté de la jaunisse, les 10 autres restant indemnes; enfin, si la plupart des tentatives pour communiquer la spiroché-

(1) Dans la note à laquelle nous empruntons les indications précédentes, J. Courmont et P. Durand annoncent une seconde communication relative à la spirochétose chez les Chiens adultes, chez qui cette affection serait « beaucoup moins typique ». La mort du regretté professeur à la Faculté de médecine de Lyon a vraisemblablement empêché la publication de ce travail. Les quelques allusions contenues dans le premier travail semblent indiquer, cependant, que les divergences sont assez faibles entre les observations des médecins lyonnais et les nôtres.

(2) Cité par R. Krumbein et B. Frieling.

tose au Lapin de clapier échouent, il ne faut pas oublier que ce Rongeur peut parfois s'infecter. Tout d'abord, P. Uhlenhuth et Fromme ont rendu ictériques deux jeunes sujets, dont un seul est mort; A. Monti a constaté ensuite que le virus spirochétosique provoque chez cet animal un ictère léger, qui guérit rapidement; la mort ne survient que dans le cas où le foie est parasité par des Coccidies ou des Distomes.

En France, S. Costa et J. Troisier ont également obtenu quelques résultats positifs : dans trois cas, l'inoculation, au Lapin, de sang prélevé sur des soldats atteints de spirochétose, a été suivie d'un ictère franc, mais un sujet seulement a présenté une forme sévère, terminé par la mort, sans maladie intercurrente, au 11e jour. L'injection avait été pratiquée dans les muscles de la cuisse avec 22 cm^3 de sang provenant d'un malade parvenu au 5e jour de l'affection (forme méningée); 10 jours après, on observait un ictère conjonctival intense; la mort survint le lendemain. A l'autopsie, S. Costa et J. Troisier notent un ictère généralisé aux muqueuses, au tissu cellulaire sous-cutané et même à l'humeur aqueuse, des hémorragies discrètes dans les régions axillaires et crurales, un piqueté hémorragique des poumons. Le sang du cœur est liquide, le foie volumineux et congestionné, la bile peu colorée, les reins sont énormes, œdémateux et congestionnés; l'urine est claire et non bilieuse. Le passage du sang et de l'urine à un autre Lapin demeure sans effet (1).

En second lieu, bien que l'inoculation sous-cutanée de doses relativement considérables de virus (10 cm^3 d'émulsion de pulpe hépatique riche en Spirochètes), même répétées 2 à 3 fois à 8 jours d'intervalle, ne détermine chez le plus grand nombre de Lapins que des phénomènes banaux, du malaise, de l'amaigrissement, etc., on ne saurait cependant affirmer que l'organisme demeure complètement insensible : il se produit, en effet, des réactions cytologiques dont le

(1) Les auteurs ne signalent la présence de Spirochètes ni dans les tissus ni dans les humeurs du premier Lapin.

mécanisme nous échappe complètement mais dont l'effet ultime est manifeste : le sang acquiert un pouvoir immunisant suffisant pour neutraliser *in vitro* plusieurs doses mortelles de virus.

Il est à noter que si le sérum des trois Rongeurs en question n'exerce pas d'action défavorable sur les Spirochètes, en revanche la phagocytose, qu'on observe consécutivement à l'introduction de ces microorganismes dans le cœlome, s'effectue dans des conditions analogues à celles qu'on constate chez les animaux réfractaires ou encore chez le Cobaye ayant reçu du sérum immunisant.

Inoculés dans les mêmes conditions que le Rat blanc, la Souris blanche et le Lapin de clapier, la Souris grise et les Rats sauvages ne contractent pas la spirochétose ictéro-hémorragique, mais lorsque par une voie quelconque, le Spirochète a pénétré dans l'organisme de ces deux derniers Rongeurs, il peut y persister, plus ou moins longtemps, sans provoquer de troubles appréciables (voir p. 86).

SECTION II

LA SPIROCHÉTOSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE COBAYE

I. — Technique des inoculations.

La transmission au Cobaye de la spirochétose ictéro-hémorragique est d'une réalisation extrêmement facile tant au point de vue du matériel que de la technique.

§ 1. *Nature du matériel d'inoculation.* — Le *Sp. ictero-hemorragiæ* est utilisable quelles que soient son origine et la condition sous laquelle il se présente.

On peut employer :

A. Les cultures, pourvu qu'elles soient virulentes;

B. Le rein et l'urine des animaux réservoirs de virus;

C. Le sang et l'urine de l'Homme;

D. Nombre de tissus et d'humeurs du Cobaye.

En raison de la teneur en parasites (voir répartitions tissulaire et humorale, p. 101), un choix cependant s'impose : la bile, dont l'action défavorable sur les Spirochètes (1) est manifeste, sera naturellement rejetée; on emploiera, surtout l'urine, la surrénale, le foie, le rein et le sang prélevés de préférence sur l'animal ictérique, sacrifié quelque temps avant la mort. En cas de besoin, on peut parfaitement recourir aux cadavres des Cobayes dont la mort remonte à quelques heures, et même à 1 ou 2 jours, lorsque ceux-ci ont été conservés à la glacière; enfin, notons que le sang est virulent longtemps avant l'apparition de l'ictère.

L'urine représente un véhicule très favorable pour le pas-

(1) P. Uhlenhuth et Fromme signalent, cependant, la présence des Spirochètes dans la bile de la vésicule.

sage du virus au Cobaye et présente l'avantage de conserver son pouvoir infectant pendant un laps de temps assez prolongé (souvent plus de 48 heures) : des confrères, travaillant dans le midi de la France ou même à l'étranger, ont pu transmettre la spirochétose à l'animal avec de l'urine que nous leur avions expédiée, de Paris, en tubes scellés.

Quand, par suite d'épizooties, en particulier de pasteurellose ou d'infections banales, on risque de perdre le virus spirochétosique, il est particulièrement indiqué de pratiquer les inoculations avec l'urine : alors que les Bactéries ont envahi le sang et les divers organes, l'injection à un animal normal d'une petite quantité de sécrétion rénale permet la transmission de la spirochétose, sans grand risque d'entraîner en même temps les autres Microbes.

§ 2. *Formes et doses du matériel d'inoculation.* — L'urine s'emploie, telle qu'elle provient de la vessie, à la dose de 0,5-1 cm^3; le sang peut être utilisé soit en nature, soit citraté, soit défibriné (0,5-1 cm^3 suffit). Si on recourt aux injections, les tissus proprement dits (rein, foie et surrénale) seront, soit pulpés au couteau, soit broyés avec un appareil spécial ou encore avec un agitateur dans un verre conique ; la bouillie ainsi obtenue sera ensuite filtrée sur toile métallique assez fine et additionnée d'une faible quantité d'urine ou d'eau physiologique ; les émulsions ainsi préparées seront administrées à la dose de 0,5-1 cm^3 suivant leur densité.

D'une façon générale, l'évolution de la maladie expérimentale est accélérée par l'inoculation de fortes doses.

§ 3. *Voies d'inoculation.* — La plupart des voies sont capables d'assurer la transmission de la spirochétose au Cobaye. Pour obtenir ce résultat, il suffit de déposer du virus sur la conjonctive oculaire, sur la peau légèrement irritée ou même normale, de faire ingérer à un animal quelques grammes (2 grammes) de foie riche en Spirochètes. Mais, pour les passages de virus ou encore pour la mise en évidence du Spirochète d'origine humaine ou murine, le pro-

cédé pratique consiste à injecter le matériel dans le torrent circulatoire, dans le cœlome, et surtout, dans le tissu cellulaire sous-cutané : la voie hypodermique nous paraît la plus recommandable en raison de sa simplicité et de la rareté des complications; nous l'employons de façon courante. Certains expérimentateurs, cependant, préfèrent pratiquer les inoculations dans la cavité générale, malgré les risques de péritonite.

II. — Répartitions tissulaire et humorale du *Sp. icterohemorragiæ*.

A. La plupart des auteurs, qui ont étudié la spirochétose, ont été tout naturellement conduits à se préoccuper de la recherche du parasite dans l'organisme du Cobaye; cette question a été, en particulier, l'objet des études de R. Inada et R. Kaneko, de A. Monti.

B. Si on inocule à un Cobaye des Spirochètes, ceux-ci ne tardent pas à disparaître de la région dans laquelle ils ont été introduits et, au bout d'un certain nombre d'heures, il ne paraît guère possible de les retrouver dans aucun des organes et tissus de l'organisme. Après un laps de temps qui se chiffre en jours (environ 48 heures), ils font leur apparition dans le torrent circulatoire où ils sont toujours peu nombreux; on ne saurait guère les déceler sur les frottis et c'est tout au plus si, à l'examen ultramicroscopique, on peut parfois constater leur présence dans le sang frais. Cependant, l'existence d'une phase septicémique n'est pas douteuse, car l'inoculation de sang, prélevé sur le Cobaye dans les derniers jours de la maladie, confère presque sûrement la spirochétose. Dans le milieu intérieur, tout comme dans les tissus proprement dits, le *Sp. icterohemorragiæ* vit en liberté, en dehors des cellules.

L'abondance des parasites varie, dans de larges limites, suivant les organes; on peut se rendre compte de ce fait en prélevant, sur l'animal parvenu à la fin de la maladie, des fragments des différents tissus et en examinant ceux-ci soit

à l'état frais sur fond noir, soit sur coupes nitratées.

C. C'est la surrénale (pl. V, 3) qui nous paraît renfermer la plus grande quantité de Spirochètes, viendraient ensuite le foie et enfin le rein; mais ce ne sont là que de simples indications approximatives qui ne peuvent prétendre à une véritable rigueur.

Dans la glande endocrine, les parasites sont disséminés à la fois dans la substance médullaire et dans la substance corticale, mais avec une élection marquée pour la couche fasciculée : à ce niveau, les parasites s'ordonnancent dans les sens des travées et forment, par places, de volumineux amas enchevêtrés; en outre, on en observe un certain nombre entre les cellules qu'ils enserrent plus ou moins complètement. Les lacs hémorragiques, si fréquents dans la surrénale des Cobayes spirochétosiques, renferment aussi des microorganismes, mais en plus faibles proportions.

D. Le foie (fig. 2) est également envahi par d'innombrables Spirochètes et peut-être même y sont-ils parfois plus abondants que dans la surrénale. Dès que la maladie est à la période d'état (très approximativement vers le 3e-4e jour), les parasites pénètrent (1) dans le parenchyme hépatique; ils s'y localisent assez strictement dans les lobules proprement dits, à l'exclusion du tissu conjonctivo-vasculaire: ils affectionnent les pourtours cellulaires, aussi bien les faces en contact que la portion recouverte par le syncytium des capillaires; il en résulte que, sur les coupes, nombre d'éléments hépatiques sont comme ceints d'une couronne de Spirochètes, capricieusement ondulés et entrelacés les uns avec les autres.

E. Au niveau du rein (fig. 3), les parasites sont encore abondants mais leur proportion nous a toujours semblé moindre que dans la surrénale et dans le foie. Ici encore, ils témoignent d'une élection manifeste pour la substance corticale où ils siègent aussi bien dans l'élément conjonctif

---

(1) Pour P. Uhlenhuth et Fromme, le foie du Cobaye commence à être virulent 7 heures après l'inoculation.

que dans l'épaisseur du revêtement canaliculaire. Dans les carrefours conjonctivo-vasculaires interposés aux tubes, ils gisent isolés ou plus rarement réunis en faisceaux ; de là, ils franchissent la vitrée, pénètrent dans le syncytium pour tomber finalement dans la lumière d'où ils sont évacués avec l'urine, les cylindres et les éléments desquamés dans le milieu extérieur.

F. Les autres organes et tissus de l'économie sont infiniment moins parasités. Les Spirochètes sont rares dans la rate, les ganglions lymphatiques, le stroma des villosités intestinales, les ganglions sympathiques, divers nerfs (1) et la moelle osseuse ; le myocarde est encore plus pauvre ; dans les autres régions de l'organisme, on n'en observe qu'une quantité infime et encore sont-ils plus ou moins dégénérés.

En se basant sur les résultats habituellement négatifs fournis par l'observation ultramicroscopique et par l'examen des frottis, les centres cérébraux paraîtraient indemnes de parasites. Cependant, d'après les recherches de S. Costa et J. Troisier, non seulement le Spirochète existe dans les centres nerveux du Cobaye au cours de l'infection expérimentale mais, à en juger par les injections pratiquées comparativement avec d'autres parenchymes, le tissu nerveux jouit parfois d'une virulence plus élevée que d'autres organes ou humeurs de l'organisme.

G. Enfin, S. Costa et J. Troisier ont montré que le microorganisme d'Inada et Ido est capable de traverser le placenta ; ces expérimentateurs ont pu, en effet, transmettre la maladie par inoculation de liquide amniotique. Nous avons obtenu, de notre côté, les mêmes résultats, mais sans avoir la certitude de ne pas entraîner une petite quantité de sang, et nous avons toujours échoué dans nos tentatives pour déceler des parasites dans le placenta par nitratation.

---

(1) Les belles planches qui illustrent le mémoire de A. Monti montrent cependant que ces organes, en certains cas tout au moins, peuvent renfermer des proportions notables de Spirochètes.

Dans toutes les conditions envisagées ci-dessus, les parasites sont extracellulaires; ils ne pénètrent à l'intérieur des éléments anatomiques que dans le cas de phagocytose par les leucocytes ou par l'endothélium des sinusoïdes hépatiques. D'après A. Monti, cependant, certains Spirochètes traverseraient les cellules hépatiques.

III. — Anatomie pathologique.

§ 1. *Aspect général de l'organisme.* — Chez les Cobayes, qui succombent à la suite d'inoculations de virus bien adapté à leur organisme, les lésions anatomo-pathologiques présentent une uniformité et une fixité remarquables (pl. VI). Dans toute leur étendue, les téguments offrent une coloration jaune intense dont la valeur est sensiblement celle d'une solution aqueuse saturée d'acide picrique; l'ictère est particulièrement manifeste au niveau des régions glabres de la peau (pourtour des narines, lèvres, scrotum, vulve, etc.), des muqueuses et surtout de la cornée. Les conjonctives oculaires sont fréquemment injectées. Enfin, la région ano-génitale et le museau sont souvent souillés par des écoulements hémorragiques.

Après incision, la face interne de la peau se montre colorée en jaune, tandis que la musculature superficielle est diffusément piquetée d'hémorragies; au niveau des creux axillaires et inguinaux, les ganglions sont hypertrophiés et, en grande partie, masqués par un lacis de petits vaisseaux dilatés et noyés dans des suffusions sanguines. En outre, certains Cobayes présentent des œdèmes du tissu cellulaire sous-cutané; mais ce phénomène est loin d'être constant et il ne s'observe que par phases irrégulières, séparées par de longs intervalles de rémission.

A l'ouverture de la cavité thoracique et du cœlome, on retrouve la teinte ictérique, en particulier au niveau des divers cartilages, de l'appendice xyphoïde, des uretères et de la vessie, quand ces derniers renferment de l'urine; l'esto-

mac est fréquemment verdâtre ; le rein a, par places, une coloration bilieuse.

§ 2. *Poumons.* — Les poumons sont le siège d'une lésion caractéristique : des hémorragies y dessinent des taches rouges, irrégulières, larges de quelques millimètres, de telle sorte que la surface des lobes offre une certaine ressemblance avec les ailes des papillons du genre Vanesse (R. Inada et R. Kaneko).

§ 3. *Foie.* — Suivant les individus, l'aspect de la surface libre du foie est assez variable, tant au point de vue de la teinte générale que du dessin plus ou moins nettement accusé des lobules. Les lésions du parenchyme hépatique correspondent à deux grands types : certains Cobayes ont le foie gras ; chez d'autres, la nécrose est prépondérante : la masse brune de l'organe peut alors s'infiltrer, en certains cas, de nodules formés par l'accumulation d'éléments dégénérés. C'est là, à la vérité, une distinction quelque peu schématique ; en réalité, ces deux types d'altérations sont fréquemment associés chez un même sujet ; mais, en général, par sa prédominance, l'un d'eux tout au moins imprime sa caractéristique anatomo-pathologique à l'ensemble.

La vésicule biliaire est, le plus souvent, modérément remplie ; le canal cholédoque est toujours perméable.

§ 4. *Reins et surrénales.* — Le rein est infiltré de bile ; la surface de l'organe, comme nous l'avons déjà signalé, offre une coloration verdâtre ; sur les coupes transversales, celle-ci est beaucoup plus manifeste encore, surtout au niveau de la substance médullaire, qui de blanche est devenue bilieuse. Chez nombre de sujets, les surrénales conservent leur apparence normale, mais, assez souvent, la teinte ocreuse fait place à une coloration rouge généralisée à tout le parenchyme ; c'est alors l'image de la glande hémorragique telle qu'on l'observe dans la diphtérie.

PLANCHE VI

Cobaye mort de spirochétose, à la suite d'une inoculation de virus entretenu par passages chez ce Rongeur.



Dr Loiseau, phot.

EMOULIN FRÈRES, Sc.

§ 5. *Appareil digestif.* — L'ictère est peu apparent au niveau du tube digestif, cependant l'estomac présente assez fréquemment une coloration verdâtre peu accusée, sur laquelle tranchent de petites marbrures sanguinolentes. Sur toute leur étendue, les intestins sont le siège d'hémorragies dessinant soit un piqueté, soit des placards plus ou moins larges.

§ 6. *Appareil génital.* — Dans les deux sexes, l'appareil génital peut être la source d'hémorragies. Chez la femelle, celles-ci sont surtout apparentes au niveau de la vulve. En ce qui concerne le mâle, elles ne sont appréciables qu'à la nécropsie; elles sont localisées, en effet, au niveau de l'épididyme qui revêt alors un aspect caractéristique: les cellules adipeuses, qui prennent une part si importante dans la constitution de cet organe, sont dissociées et remplacées plus ou moins complètement par du sang extravasé ; le testicule finit, ainsi, par être coiffé d'une sorte de bonnet rouge.

§ 7. *Lésions dans les infections atténuées.* — La description qui précède s'applique au Cobaye mort de spirochétose ictérohémorragique provoquée par un virus actif et adapté à l'organisme de ce Rongeur par des passages en série. D'une manière générale, les lésions sont moins accusées, lorsque les Spirochètes ne répondent pas aux conditions sus-indiquées; c'est ainsi qu'à la suite d'une première inoculation de virus provenant directement soit du Rat, soit de l'Homme, l'ictère et les hémorragies sont assez discrets ; mais, au cours des réinoculations successives, la virulence s'exalte progressivement et les altérations organiques ne tardent pas à s'aggraver. Enfin, dans les infections atténuées, telles qu'en engendrent certains virus affaiblis, ou encore les cultures anciennes, les lésions sont beaucoup moins caractéristiques ; l'ictère et les hémorragies peuvent même faire défaut.

IV. — Histologie pathologique.

Les premières indications sont dues à R. Inada et à R. Kaneko ; ultérieurement, A. Monti a repris cette étude. Nous étudierons successivement les différents organes.

§ 1. *Foie.* — Dans leur ensemble (pl. VII, 1, 2, 3 et 4 ;



Fig. 10. — Foie de Cobaye spirochétosique. Type à dégénérescence graisseuse.

fig. 10 et 11), les modifications hépatiques ne dépassent pas une gravité moyenne ; elles rentrent dans un cadre commun ; mais, d'un Cobaye à l'autre, on observe des variations assez sensibles. Ce fait est déjà manifeste en ce qui concerne la constitution du lobule : alors que celui-ci subsiste inchangé chez nombre d'animaux, l'ordonnancement normal des éléments en travées convergeant vers le centre peut faire défaut

en d'autres cas; les cellules sont alors dissociées, disloquées, éparses. La vascularisation est également sujette à des anomalies : nombreux sont les foies dont les espaces porte logent des vaisseaux congestionnés.

Le système biliaire, par contre, est sensiblement normal

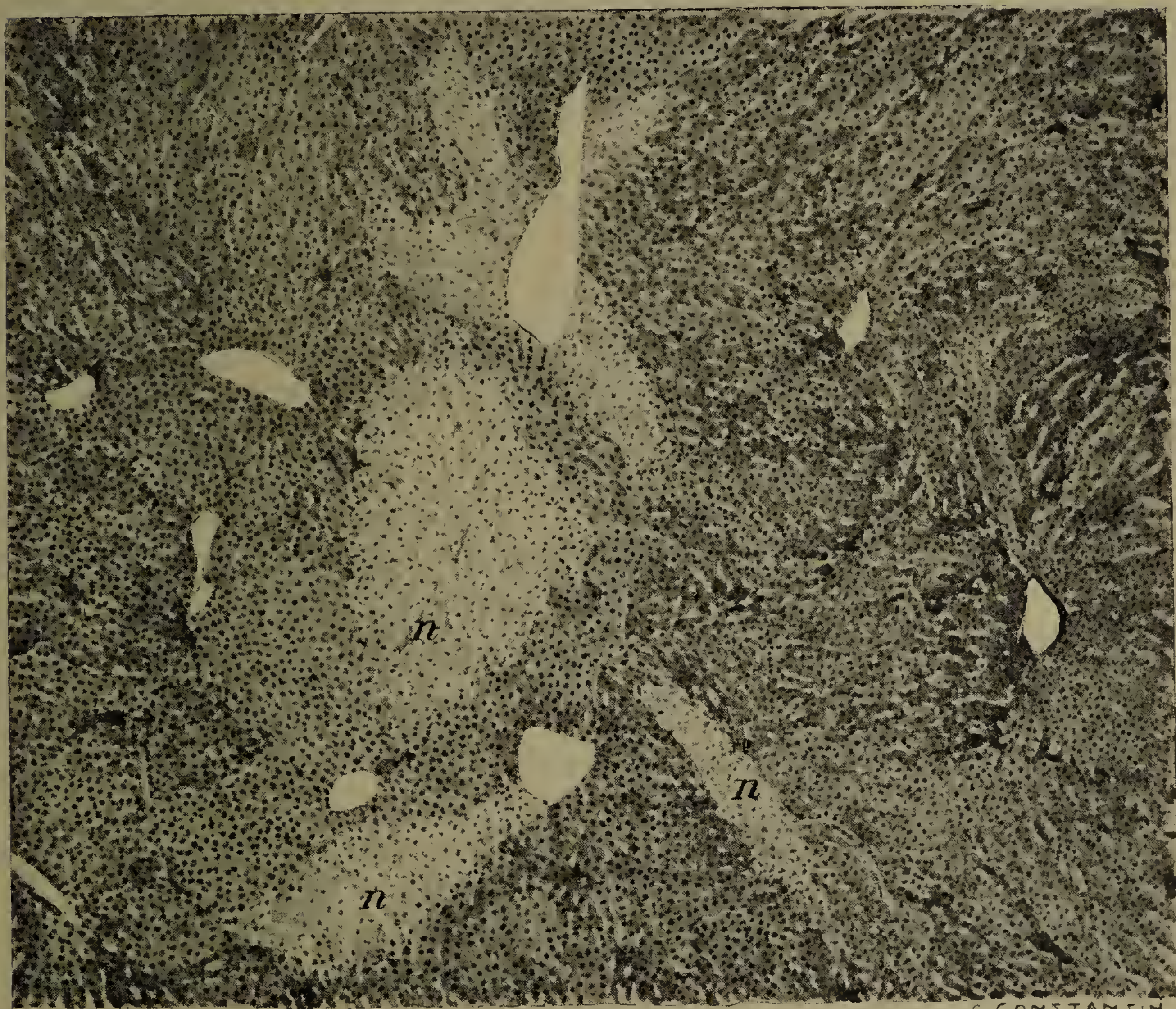


Fig. 11. — Foie de Cobaye spirochétosique. Type à amas nécrotiques, *n*, insulaires.

chez tous les Cobayes; partout les voies excrétrices sont perméables. Le seul fait à retenir, c'est la fréquence relative des caryocinèses au niveau des éléments épithéliaux. Signalons, dans la bile de la vésicule, la présence de quelques hématies et de leucocytes un peu plus abondants qu'à l'état normal.

La cellule hépatique proprement dite est le siège de deux sortes d'altérations : la dégénérescence graisseuse et la nécrose.

PLANCHE VII

Foies de Cobayes spirochétosiques.

1. Groupe de cellules normales avec chondriome ; *d*, cellules en voie de dégénérescence.

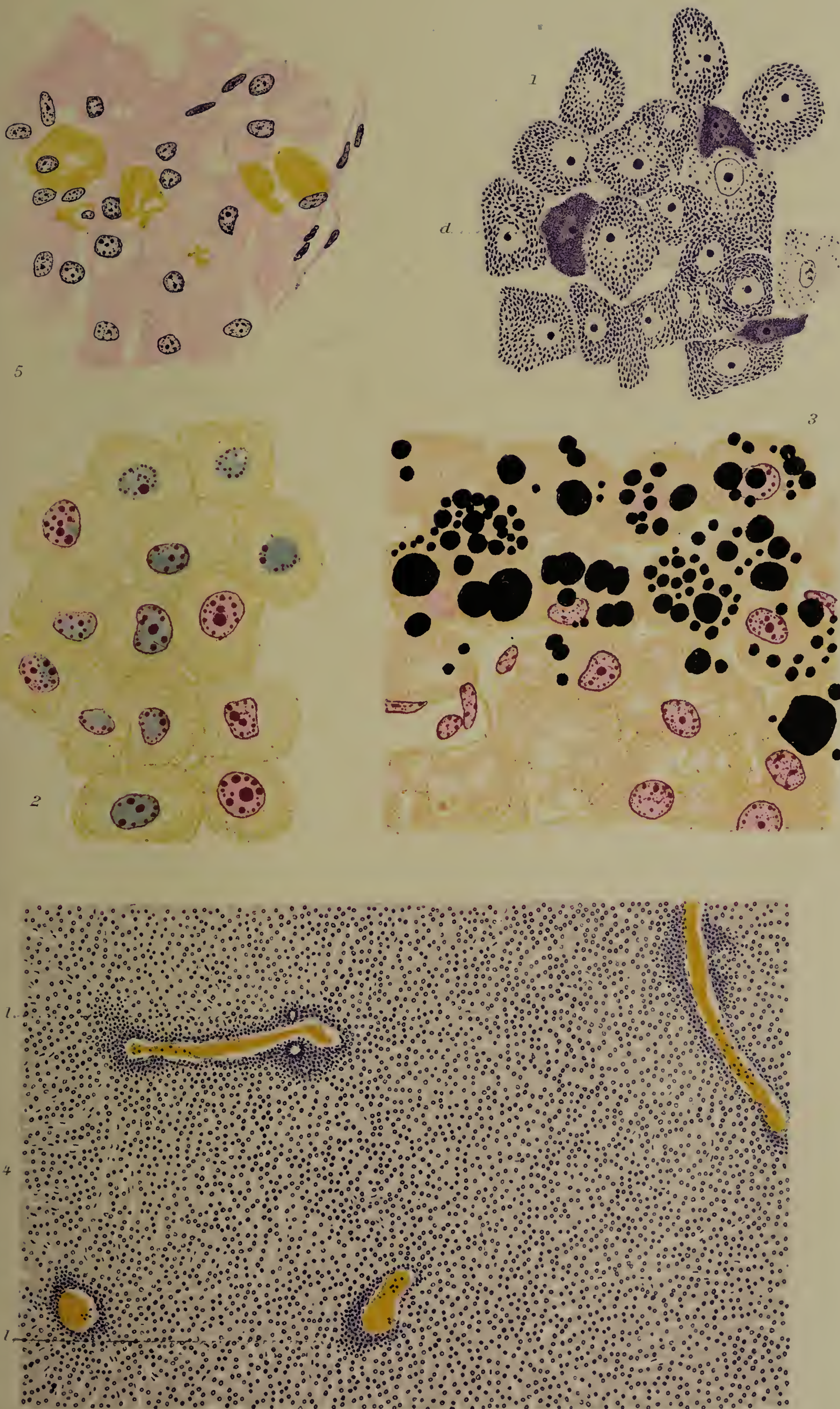
2. Groupe de cellules, dont certaines renferment des noyaux à suc fortement acidophile.

3. En haut, cellules hépatiques à graisse fixée par l'acide osmique. En bas, éléments dont la graisse a été extraite.

4. Ebauche très discrète de transformation lymphoïde, *l*, autour des vaisseaux.

Surrénale de Cobaye spirochétosique.

5. Cellules chargées de pigment ocre, dans la corticale.



C. CONSTANTIN del. lith. Imp. LAFONTAINE.



Ces processus coexistent souvent, mais, en général, l'un des deux prédomine.

La dégénérescence graisseuse (pl. VII, 3; fig. 10) est surtout accusée dans la zone qui avoisine la veine centrale. La nécrose (pl. VII, 1; fig. 11) est moins nettement localisée; elle affecte une disposition insulaire; çà et là, on observe des nodules assez volumineux, formés d'un magma informe, dans lequel on ne distingue guère plus autre chose que des débris nucléaires. Presque toutes les cellules, qu'elles soient normales ou altérées, renferment d'assez nombreuses granulations biliaires; mais la surcharge n'est jamais très marquée et les canalicules intercellulaires ne sont pas engorgés.

Enfin, nous signalerons spécialement l'existence de caryocinèses non rares dans les cellules des lobules. Il s'agit là d'un processus peu fréquent dans le foie, dont nous avons déjà constaté quelques exemples dans l'épithélium biliaire et que nous retrouverons dans le rein; nous reviendrons ultérieurement (p. 166) sur sa signification.

La lumière des sinusoïdes est assez souvent obstruée, en partie tout au moins, par des cellules étoilées hyperplasiées, bourrées de débris macrophagés, en particulier d'hématies, ainsi que par des leucocytes de diverses espèces (mononucléaires et leucocytes à noyaux polymorphes et à granulations amphophiles). Ces derniers n'émigrent, qu'exceptionnellement et en proportion infime, dans le parenchyme hépatique proprement dit; par contre, dans les espaces porte s'accumulent des éléments mononucléés, lymphocytes grands et petits, cellules plasmatiques, éléments embryonnaires qui constituent une ébauche très discrète de transformation lymphoïde (pl. VII, 4).

§ 2. *Reins.* — Abstraction faite des phénomènes hémorragiques assez variables suivant les individus, les modifications rénales présentent une assez grande fixité : elles sont avant tout caractérisées par de la surcharge biliaire ainsi que par des altérations épithéliales du segment à bordure en brosse et à bâtonnets, et, comme il est de règle dans toutes

les néphrites, celles-ci ont une répartition segmentaire (pl. VIII) : à côté de faisceaux de tubes sensiblement normaux, certains groupes sont profondément touchés. La

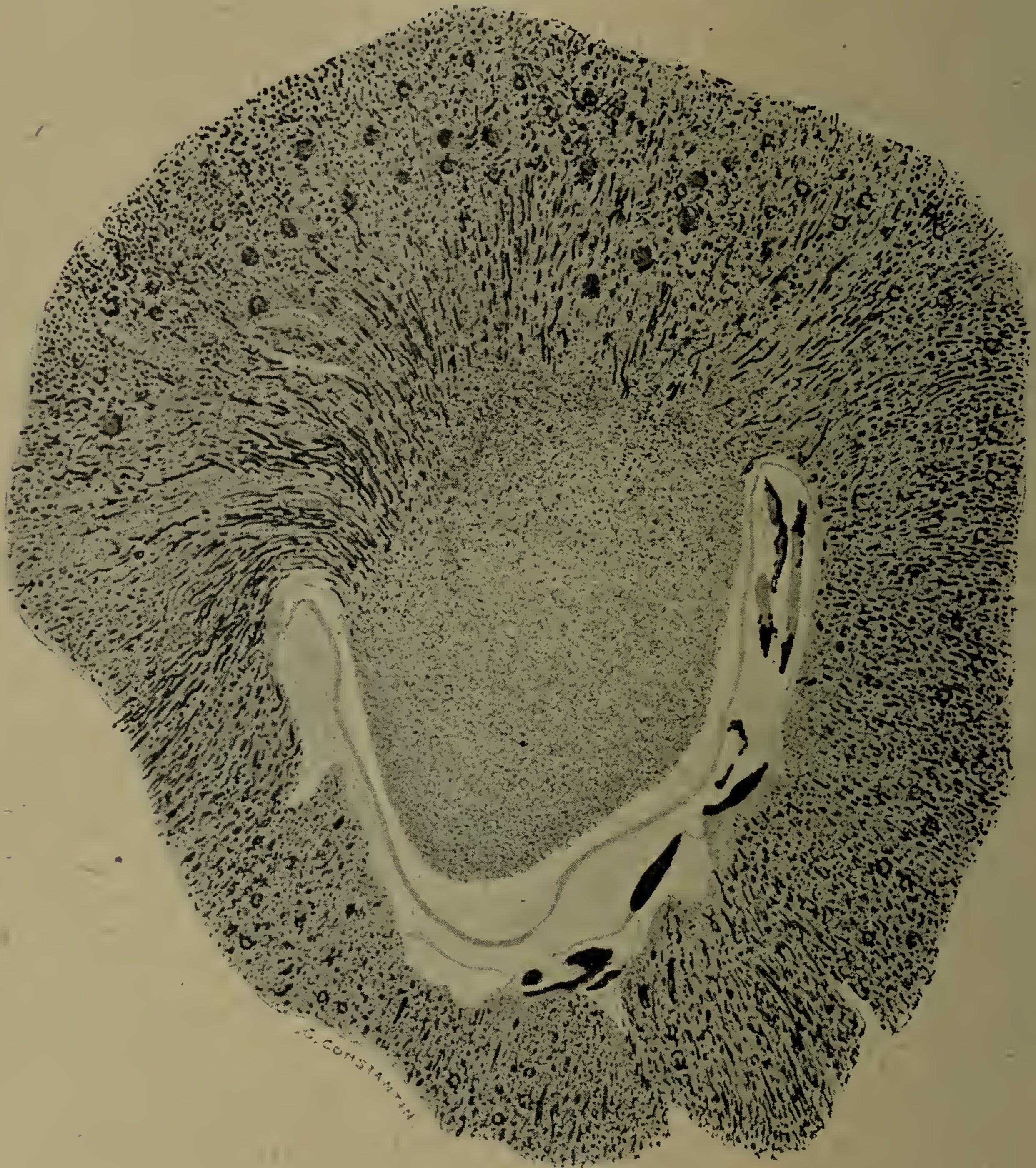


Fig. 12. — Rein hémorragique de Cobaye spirochétosique. Le sang est figuré en noir.

lésion fondamentale consiste en des phénomènes de nécrose, compliqués d'un léger degré de pycnose ; le phénomène le plus manifeste est représenté par la formation de cylindres, obstruant les canalicules urinaires et appartenant aux catégories suivantes : cylindres hyalins (prédominants), gra-

nuleux, cellulaires (infiniment plus rares) et leucocytaires. Enfin, avec A. Monti, signalons, chez certains sujets, des traînées intraparenchymateuses de leucocytes (pl. VIII).

Quant aux hémorragies, elles ne font jamais complètement défaut, mais leur intensité et leur extension varient avec les animaux, et, vraisemblablement même, avec le moment du prélèvement. Dans les cas discrets, on observe quelques hématies extravasées dans les espaces intertubulaires, ainsi que dans les lumières canaliculaires; dans les formes plus sévères, c'est le cas habituel, les hémorragies gagnent en étendue, dessinent d'assez vastes lacs qui dissocient les canalicules et font irruption dans la lumière de ceux-ci, donnant ainsi naissance à des hématuries modérées; enfin, quelques Cobayes, peu nombreux à la vérité, offrent l'exemple de reins presque complètement infiltrés de sang (fig. 12). Le glomérule est alors le siège d'une congestion marquée; l'espace limité par la capsule est distendu par des hématies qui refoulent le peloton vasculaire et se déversent dans le tube urinipare. D'autre part, le tissu interposé aux canalicules est inondé de sang qui s'insinue entre ces derniers et les comprime.

En général, l'élément conjonctivo-vasculaire du rein reste passif; cependant, chez certains Cobayes, le tissu interstitiel offre des signes de réaction scléreuse au début.

De même que le foie, les tubes urinipares, en particulier le segment à bordure en brosse et à bâtonnets, sont fréquemment le siège d'une rénovation assez active : en certaines régions, en effet, on observe les différentes phases de la caryocinèse (pl. VIII, 8, 9 et 10), avec quelques figures anormales (pl. VIII, 11).

Au niveau de la vessie, nous noterons des taches hémorragiques peu importantes; la desquamation épithéliale s'y effectue de façon plus intense que normalement.

L'urine est fortement chargée d'albumine et de pigments biliaires; elle renferme, en outre, des cylindres appartenant aux différentes catégories indiquées à propos des lésions

PLANCHE VIII

Reins de Cobayes spirochétosiques.

1. Vue d'ensemble destinée à mettre en évidence les cylindres.

2. Vue d'ensemble : *c*, cylindres et *h*, hémorragies.

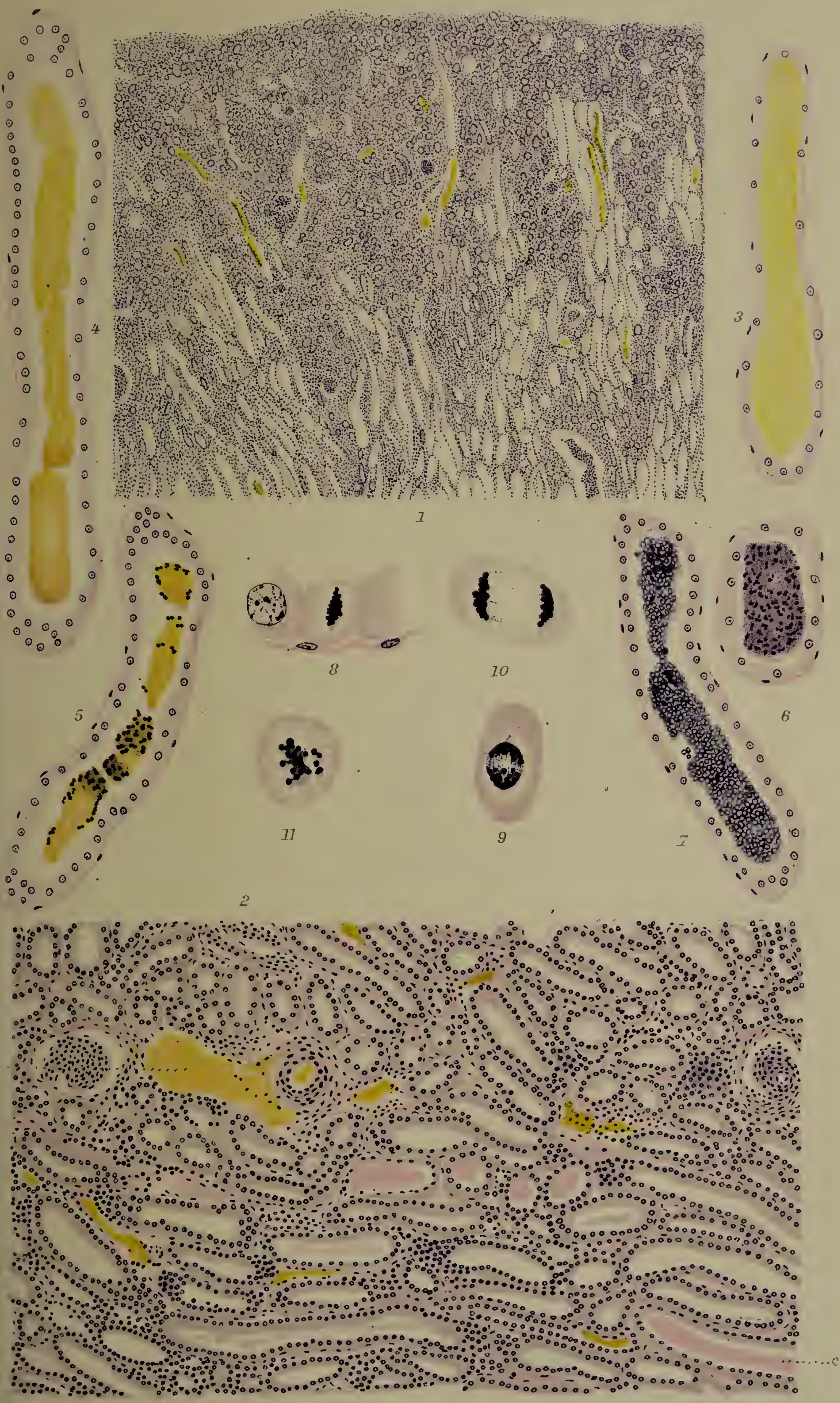
3, 4. Cylindres hyalins.

5, 6. Cylindres leucocytaires.

7. Hématies.

8, 9, 10. Trois caryocinèses.

11. Caryocinèse anormale.



C. Constantin del. lith. Imp. Lafontaine.


London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
18 FEB. 1925

rénales ainsi que des cellules desquamées, des leucocytes libres, enfin des hématies souvent très abondantes.

§ 3. *Surrénales.* — Les hémorragies (pl. IX, 1) affectent profondément cet organe et elles paraissent ne jamais faire complètement défaut. Parfois, elles se limitent à quelques suffusions qui s'infiltrent, au niveau des deux substances, entre les cellules et les dissocient; souvent, elles sont beaucoup plus abondantes : elles inondent alors la totalité de la surrénale, bouleversant son architecture, et, d'après A. Monti, peuvent même aboutir à la constitution d'un hématome qui englobe tout l'organe.

La capsule conjonctive est piquetée d'extravasations sanguines, dont l'abondance augmente progressivement au fur et à mesure qu'on se rapproche du centre : c'est ainsi que la moitié interne de la couche fasciculée est remaniée par des épanchements assez étendus pour diminuer sensiblement la quantité des éléments sécrétants. Dans la substance médullaire, la substitution des hématies aux cellules est encore plus accusée et, en nombre de points, la structure normale ne subsiste plus qu'à l'état de vestige : on ne retrouve plus que le réseau conjonctif dont les mailles sont maintenant occupées par du sang. Le fait que ces lésions s'observent dans les pièces prélevées sur les sujets vivants montre qu'il ne s'agit pas d'un phénomène cadavérique mais d'une réaction fonctionnelle.

Nous signalerons encore deux modifications : la première intéresse la couche fasciculée dont un nombre variable de cellules, parfois une proportion élevée, se charge de granulations jaunâtres (pl. VII, 5); d'autre part, quelques surrénales sont le siège d'une infiltration leucocytaire assez marquée (leucocytes à noyaux polymorphes et mononucléaires).

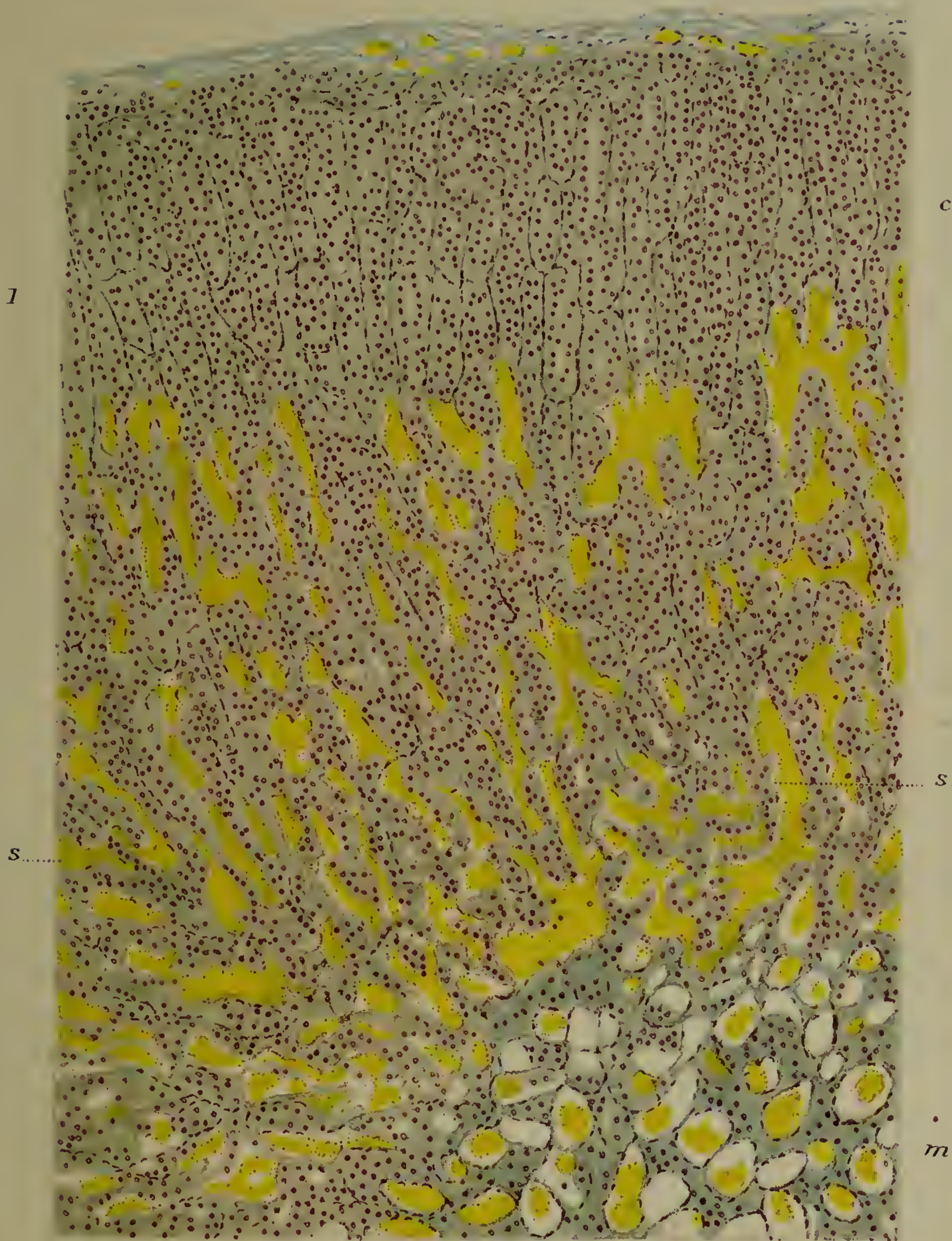
§ 4. *Rate.* — Pour certains auteurs, A. Monti en particulier, la rate s'hypertrophierait au cours de la spirochétose ictérohémorragique; ce phénomène nous a toujours paru peu accusé; nous n'avons pas davantage observé l'augmen-

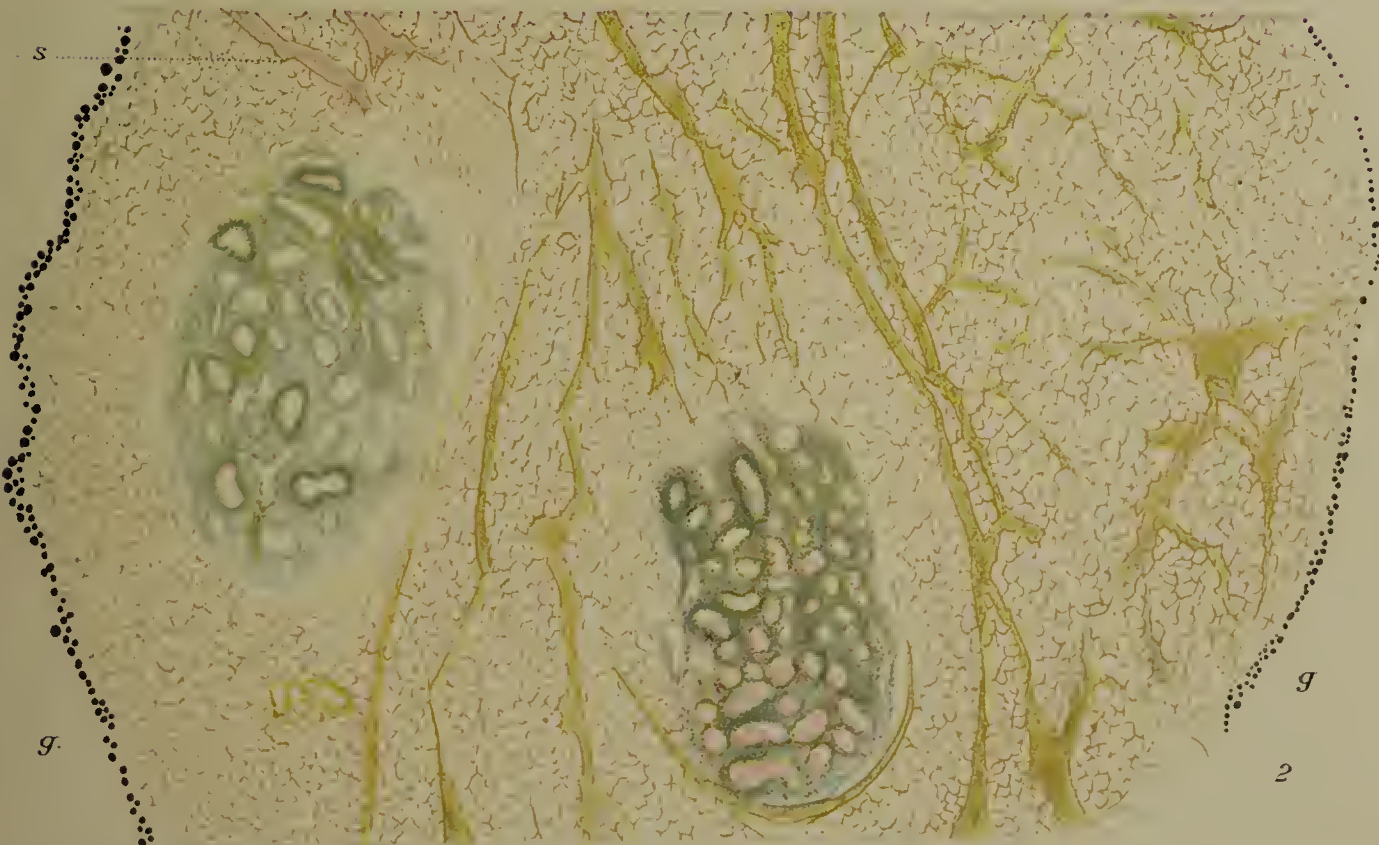
PLANCHE IX

1. Surrénale de Cobaye spirochétosique : *c*, substance corticale ; *m*, substance médullaire ; *s*, sang extravasé.

2. Épididyme de Cobaye spirochétosique.

La graisse, *g*, n'a été fixée que dans les couches superficielles ; *s*, sang extravasé.





C. CONSTANTIN del. lith. Imp. LAFONTAINE.


London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY
18 FEB. 1925

tation de volume des corpuscules de Malpighi signalée par le même auteur. D'une façon générale, les organes, que nous avons prélevés sur les Cobayes sacrifiés à la période ultime de la maladie, sont relativement peu modifiés ; on y constate simplement une légère tendance à l'homogénéisation ; une proportion élevée de leucocytes à noyaux polymorphes ; de la caryolyse et de la pycnose assez marquées ; enfin de la macrophagie extrêmement active (pl. XI, 2 et 3) : en effet, les sinus renferment fréquemment de nombreuses cellules gorgées de pigment ferrique ; c'est là le processus qui, à notre avis, imprime sur nos coupes le caractère le plus net à la réaction splénique.

Le rôle de la rate au cours de la spirochétose ictérohémorragique se manifeste donc sous des formes assez particulières. On n'y retrouve pas l'hypertrophie qui accompagne nombre d'infections ; les parasites y sont toujours peu abondants et histologiquement, la fonction splénique se traduit surtout par la destruction des hématies et, aussi, des leucocytes.

§ 5. — *Ganglions lymphatiques.* — Chez nombre de Cobayes, ayant succombé à la spirochétose ictérohémorragique ou sacrifiés peu de temps avant la mort, les ganglions lymphatiques présentent un léger degré d'hyperplasie. Ce phénomène, dont A. Monti a constaté à son tour la réalité, n'a pas été observé par R. Inada et R. Kaneko ; cependant, tous les virus, que nous avons expérimentés, ont provoqué cet accroissement de volume (1).

Chez le Cobaye ictérique, les ganglions lymphatiques des creux axillaires et inguinaux sont plongés dans une sorte de lac sanguin, constitué par de petits foyers hémorragiques et par un lacis vasculaire de néoformation. Isolé de la gangue adipo-vasculo-conjonctive qui l'enveloppe, le tissu lymphoïde, d'une façon générale, présente une teinte plus ou

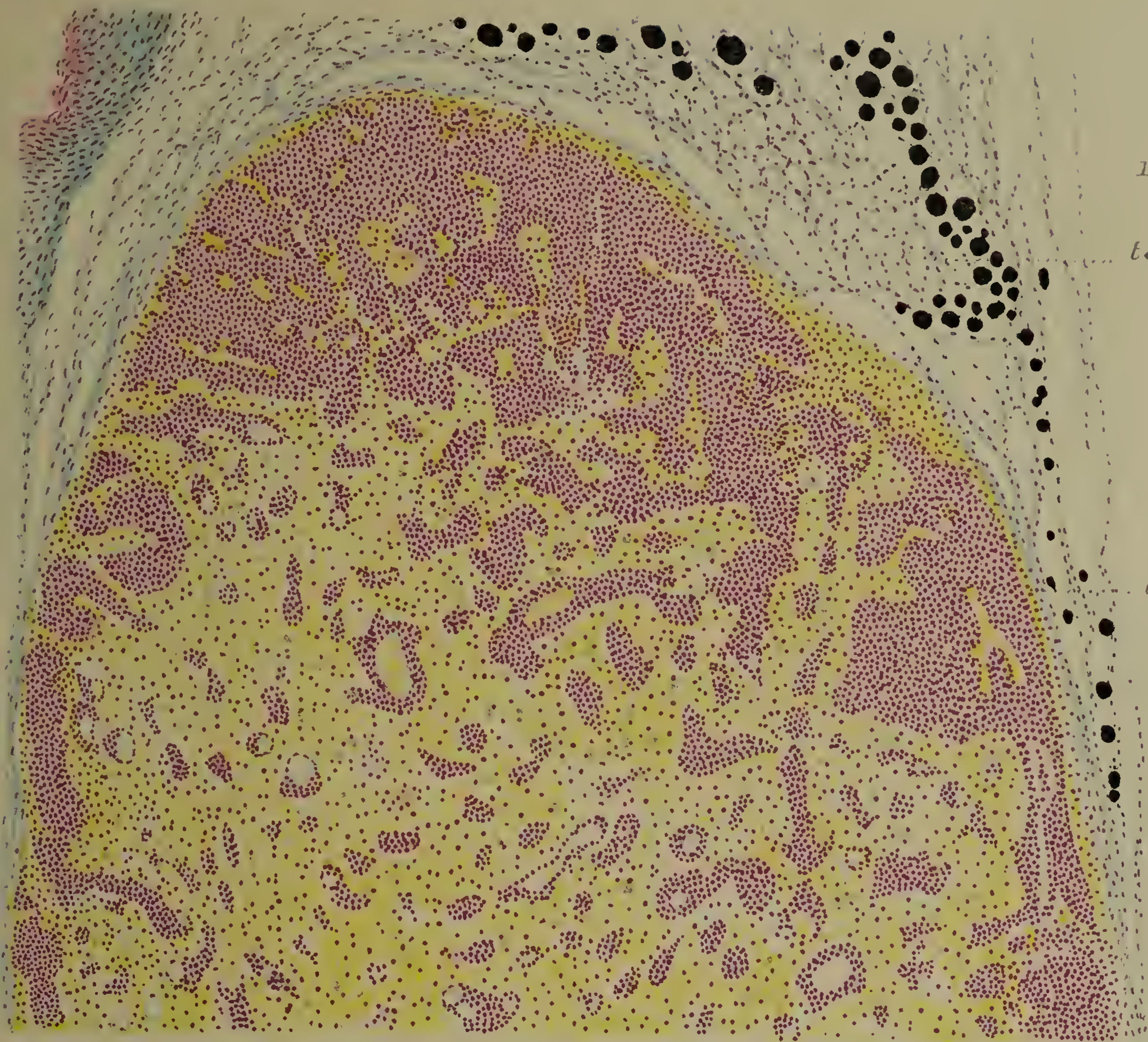
(1) L'hyperplasie des ganglions lymphatiques est signalée chez l'Homme par H. Beitzke, E. Sacquépée et Guy-Laroche.

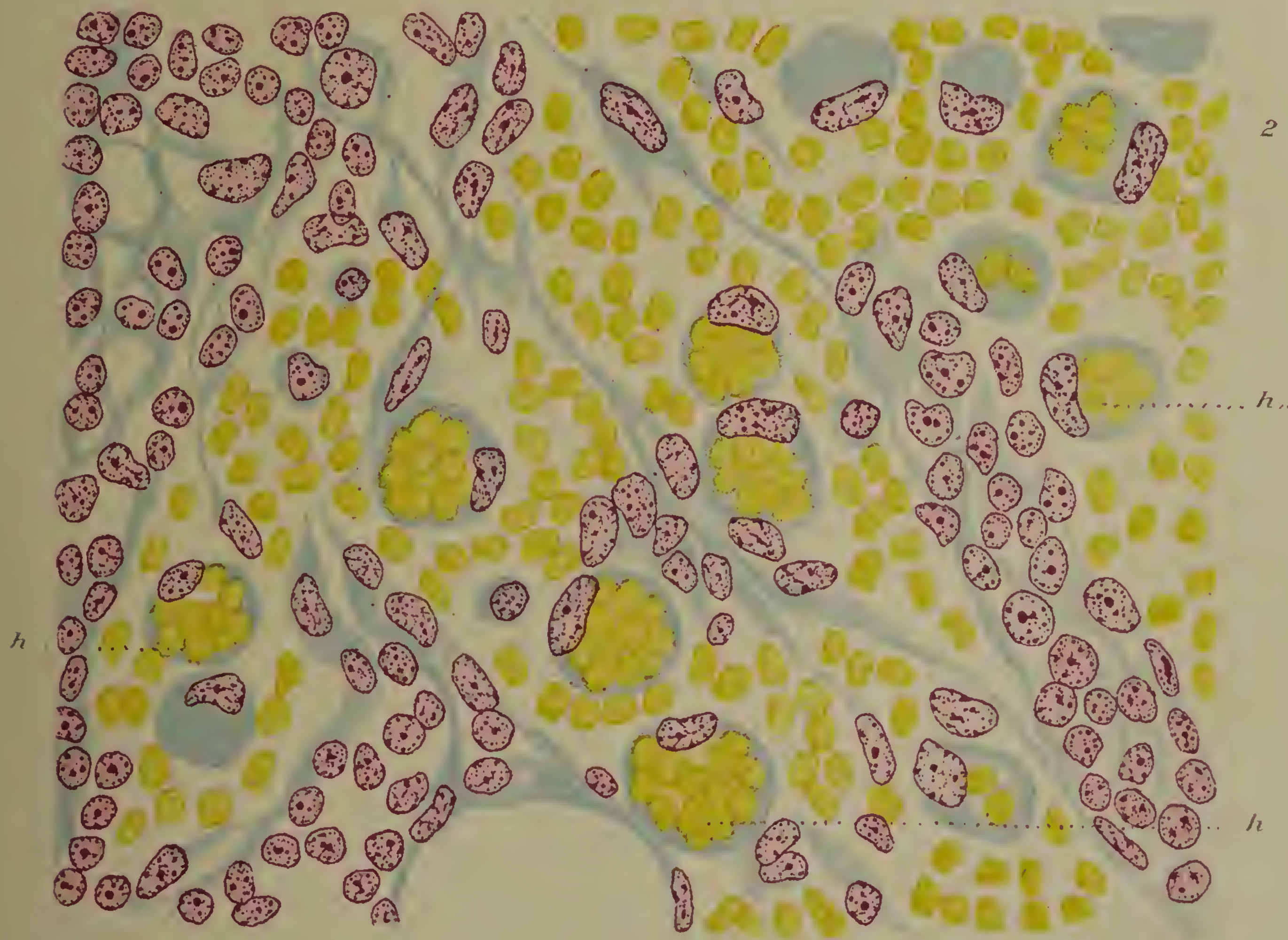
PLANCHE X

Ganglion lymphatique de Cobaye spirochétosique.

1. Vue d'ensemble du ganglion ; *tc*, tissu conjonctif; *tl*, tissu lymphoïde; les hématies en jaune.

2. Sinus rempli d'hématies libres ou à l'intérieur d'hématophages, *h*.





C. CONSTANTIN del. lith. Imp. LAFONTAINE.



moins rougeâtre ; l'examen histologique y décèle une série de modifications d'importance variable.

Tout d'abord, les follicules et les cordons peuvent être le siège de petites hémorragies en nappe; d'autre part, le tissu caverneux est plus ou moins complètement obstrué par des hématies (pl. X, 1). Les sinus sous-corticaux et interfolliculaires sont également engorgés, mais, dans ces espaces, les hématies sont moins abondantes.

Au point de vue des espèces cellulaires, il convient de signaler une proportion anormale de leucocytes à granulations amphophiles, répartis sans ordre apparent dans les follicules et les cordons; en outre, on y observe des cellules uninucléées, à granulations basophiles métachromatiques, légèrement plus abondantes que normalement, éparses au milieu des lymphocytes ou à l'intérieur des divers sinus. Mais ce ne sont là que des faits de structure peu significatifs. La caractéristique de la réaction ganglionnaire, au cours de la spirochétose ictérohémorragique, consiste dans les phénomènes hématophagiques (pl. X, 2); chez tous les Cobayes examinés, les sinus caverneux renferment un nombre plus ou moins élevé de macrophages, bourrés de globules rouges aux divers stades de la digestion intracellulaire; chez certains sujets, ce processus atteint un degré exceptionnel d'intensité : l'espace laissé libre par les éléments normaux et les hématies extravasées est complètement occupé par de volumineux hématophages au contact les uns des autres, mesurant fréquemment plus de 25 μ et regorgeant de globules rouges (1) ; parfois, on note aussi à leur intérieur des débris cellulaires de nature diverse.

Les processus hématophagiques paraissent ainsi jouer un rôle important au cours de la spirochétose ictérohémorragique; ils ne sont pas, d'ailleurs, l'apanage des ganglions lymphatiques; en effet, on les retrouve, à un degré moindre, il est vrai, dans plusieurs autres organes, notam-

(1) Leur nombre est difficile à préciser, mais il semble atteindre souvent 40-50.

ment dans le foie, dans la rate (R. Inada et R. Kaneko) et dans le poumon au niveau des foyers hémorragiques. On est, de la sorte, amené à se demander si la macrophagie des hématies n'est pas en rapport avec des perturbations du milieu hémolymphatique.

En regard des modifications dont le ganglion lymphatique est le siège, il n'est pas indifférent de rappeler que les Spirochètes y sont toujours très peu abondants.

§ 6. *Tube digestif.* — L'œsophage ne paraît pas modifié. Au niveau de l'estomac, en outre de l'injection bilieuse, on observe des hémorragies : celles-ci siègent à trois niveaux différents : dans la muqueuse, au voisinage de la surface libre; dans l'épaisseur de la sous-muqueuse; enfin, entre les faisceaux de la musculature. Chez certains Cobayes, les cellules épithéliales superficielles sont infiltrées de leucocytes à noyaux polymorphes en état de pycnose.

Comme on l'a vu, l'intestin, dans presque toute son étendue, est le siège d'hémorragies; celles-ci sont surtout accusées dans la sous-muqueuse; et, en nombre de points, des lacs sanguins étendus séparent la musculature des couches sus-jacentes; en outre, les villosités sont congestionnées et, souvent, leurs vaisseaux sont rompus; exceptionnellement, on observe des pertes de substances, par lesquelles le sang s'écoule dans la lumière intestinale.

Le pancréas rentre dans la catégorie peu nombreuse des organes qui demeurent indemnes; notons, à ce propos, que les Spirochètes paraissent être très rares, exceptionnels même dans cet organe.

§ 7. *Cœur.* — Le muscle cardiaque renferme de minuscules taches hémorragiques disséminées; par places, on observe des leucocytes à noyaux polymorphes ainsi que de très petits amas de cellules embryonnaires (pl. XI, 4).

Nous n'avons pas observé de modifications de la fibre, de l'endothélium non plus que des tuniques de l'aorte.

§ 8. *Poumons.* — A propos de l'anatomie pathologique,

nous avons signalé l'importance des hémorragies (fig. 13) au niveau des poumons; ici encore, nous sommes en présence d'un organe profondément modifié mais ne renfermant, par contre, qu'une faible proportion de Spirochètes : ceux-ci sont particulièrement rares au niveau des lésions.

La plupart des vaisseaux pulmonaires sont congestionnés; cette condition est manifeste pour les capillaires qui, en se déchirant, donnent naissance à des épanchements sanguins, distendant les alvéoles sur un rayon de plusieurs millimètres. Très rapidement, entre les hématies s'infiltrent de nombreux macrophages qui englobent celles-ci (pl. XI, 1).

En outre, certaines régions présentent de l'œdème nettement caractérisé. Les voies aériennes sont souvent obstruées partiellement par des débris cellulaires, du sang et de la fibrine.

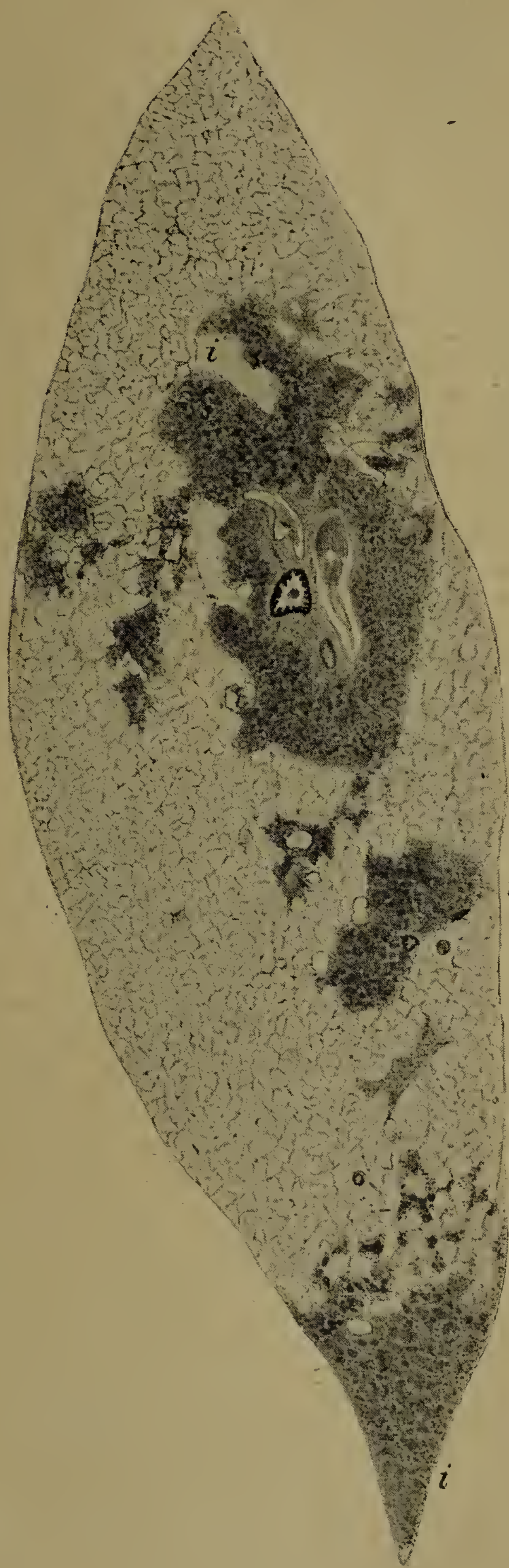


Fig. 13. — Poumon de Cobaye spirochétosique. Les hémorragies dessinent des ilots, *i*.

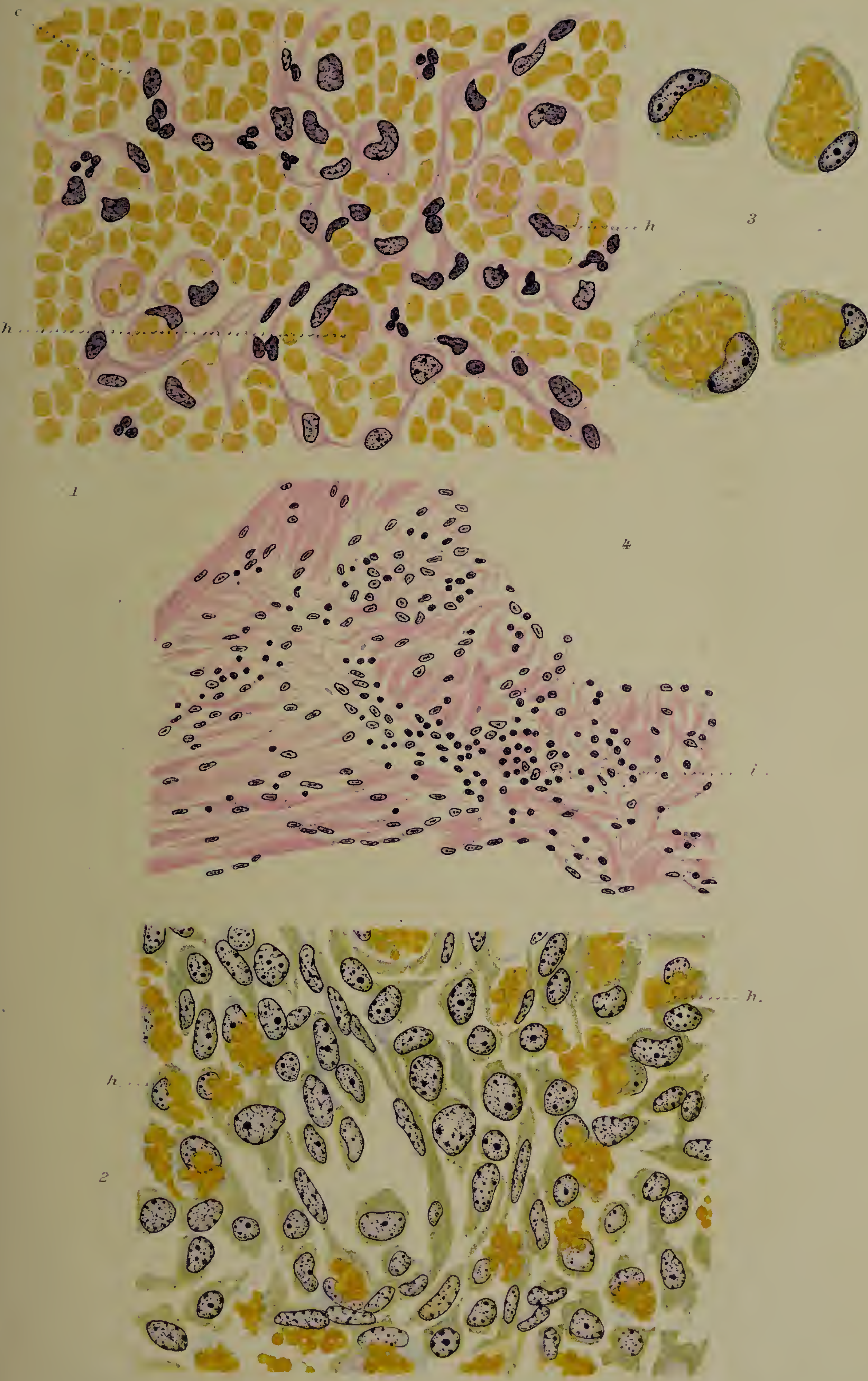
PLANCHE XI.

1. Poumon de Cobaye spirochétosique. Zone hémorragique avec hématophages, *h*.

2. Rate de Cobaye spirochétosique : *h*, hématophages.

3. Quatre hématophages de la rate.

4. Myocarde de Cobaye spirochétosique : *i*, infiltration microcellulaire.



C. Constantin del. lith. Imp. Lafontaine.

§ 9. *Muscles striés.* — Les hémorragies, déjà appréciables à l'œil nu, consistent en une série de multiples épanchements, de faible étendue, qui dissocient les faisceaux musculaires : une faible proportion de fibres est altérée : çà et là, un ou deux éléments, exceptionnellement un plus grand nombre, sont frappés de tuméfaction trouble et à leur voisinage le tissu conjonctif interstitiel réagit très légèrement.

V. — Hématologie.

Cette question a été étudiée dans notre laboratoire par le Dr J. Bablet dont nous reproduisons ci-dessous les observations :

§ 1. *Hématies.* — Les inoculations ont été faites, sous la peau, avec 1 cm^3 d'émulsion de foie et de surrénale de Cobaye mort récemment ou sur le point de succomber à l'infection spirochétosique. Des animaux témoins ont reçu, dans les mêmes conditions, 1 cm^3 d'émulsion de foie normal. Enfin, un Cobaye a reçu 1 cm^3 de culture de *Sp. icterohemorragiæ*, au 8e jour, dans le milieu sérum de Lapineau physiologique à 1/5.

Les observations ont porté sur 13 cas confirmés par la constatation du parasite à l'ultramicroscope. En tout, ont été faits 41 examens, sur 15 animaux différents.

D'une façon constante, on observe, en ce qui concerne le nombre des hématies, une diminution qui n'est ni rapide ni intense. Le chiffre des globules rouges oscille, suivant les individus et les périodes de la maladie, entre 5.800.000 et 3.000.000 (au lieu de 6.500.000 à l'état normal chez les animaux utilisés). Cette déglobulisation est précoce : vingt-quatre heures après l'inoculation, l'écart est déjà de 1/5. Le 2e et le 3e jour, le chiffre des hématies tendrait plutôt à se relever. Oscillations de faible amplitude, car le chiffre normal n'est jamais atteint. Le 4e jour, en général, la déglobulisation s'affirme ; elle s'accentue le plus souvent dans les

quarante-huit heures suivantes, puis reste à peu près stationnaire jusqu'à la mort qui se produit habituellement le 6e ou le 7e jour.

La moyenne des numérations figure au tableau ci-dessous :

Globules rouges par millimètre cube.

24 heures après l'inoculation		5.100.000
48 heures	—	5.180.000
72 heures	—	5.320.000
4 jours	—	4.710.000
5 jours	—	4.060.000
6 jours	—	3.990.000

Le Cobaye inoculé avec la culture se comporte comme ceux qui ont reçu de l'émulsion de foie infecté. Quant aux témoins, ils ont présenté, à partir du 6e jour, une augmentation sensible du nombre des hématies.

§ 2. *Leucocytes.* — Les modifications leucocytaires, au cours de la spirochétose expérimentale, ont été étudiées dans les mêmes conditions que celles des hématies.

A. *Nombre de globules blancs.* — La leucocytose nous a paru constante. Elle oscille entre 7.600 et 35.000 leucocytes par millimètre cube, contre 3.500 à l'état normal chez les animaux utilisés. Elle semble précoce (déjà accusée après vingt-quatre heures) mais très irrégulière. C'est habituellement vers le 5e jour qu'on note les chiffres les plus élevés.

Les moyennes des numérations sont les suivantes :

Leucocytes par millimètre cube.

24 heures après l'inoculation		10.900
48 heures	—	8.000
72 heures	—	12.400
4 jours	—	11.600
5 jours	—	18.200
6 jours	—	13.100

Chez les témoins, la leucocytose n'a été très marquée que pendant quelques jours (de 14.000 à 26.000). Elle atteignait encore 9.200 le 8e jour.

B. *Formule leucocytaire.* — La formule leucocytaire est profondément modifiée par l'apparition précoce d'éléments anormaux (myélocytes, cellules d'irritation) et, d'autre part, par la diminution rapide des mononucléaires. Dans les quarante-huit heures qui suivent l'inoculation, les gros et petits lymphocytes disparaissent à peu près complètement.

La myélocytose (cellules d'irritation comprises), intense pendant les trois premiers jours, s'atténue progressivement, mais reste nette jusqu'à la mort. Elle se caractérise par la présence d'éléments granuleux de forme et de dimensions extrêmement variables, à cytoplasma plus ou moins riche en granulations amphophiles. Les éléments de grande taille sont plus nombreux à la fin de la maladie. Le tableau suivant montre l'allure habituelle de cette réaction :

Nombre de myélocytes et de cellules d'irritation pour 100 leucocytes.

24 heures après l'inoculation		60
48 heures	—	51
72 heures	—	47
4 jours	—	36,6
5 jours	—	36
6 jours	—	32

Au début, le pourcentage des leucocytes à noyau polymorphe s'abaisse, puis ils reviennent à leur taux normal qu'ils paraissent même dépasser dans les derniers jours. Les formes à grosses granulations sont rares (1 à 3 °/₀). Parmi les leucocytes à fines granulations, les éléments à noyaux multilobés prédominent au début de la maladie, les formes à noyau unique ou bilobé étant peu nombreuses ; à partir du quatrième jour, la formule s'inverse, les formes jeunes prenant la place des leucocytes plus évolués qui apparaissent souvent en dégénérescence pycnotique.

Le tableau ci-après (p. 126) montre cette double évolution.

Un Cobaye inoculé avec 1 cm^3 de culture s'est comporté exactement comme ceux qui avait reçu une émulsion de tissu hépatique.

Les Cobayes témoins ont présenté également une myélocytose marquée, pendant les premiers jours; mais les lymphocytes n'ont jamais disparu complètement. Les leucocytes polymorphes dont le nombre était légèrement abaissé montraient surtout des formes à noyau plurilobé. La réaction myéloïde paraît avoir persisté pendant plusieurs semaines.

Proportion des leucocytes à noyau polymorphe.

FORMES	24 HEURES après l'inoculation	48 HEURES après l'inoculation	72 HEURES après l'inoculation	4 JOURS après l'inoculation	5 JOURS après l'inoculation	6 JOURS après l'inoculation
Formes à noyau unique incurvé. . . .	6	5	6	12	17	26
Formes à noyau bilobé	9	8	8	14	16	18
Formes à noyau trilobé	10,5	13	13	18	14	13,5
Formes à noyau quadrilobé	8	10	13	10	11	7
Formes à noyau à lobes multiples . .	5,5	11	13	9	6	3,5
Total. . . .	39	47	53	63	64	68

Il ressort de ces examens que, dans la spirochétose ictérohémorragique expérimentale du Cobaye, le sang présente au point de vue leucocytaire les caractères suivants : leucocytose constante mais irrégulière ; disparition précoce des mononucléés ; myélocytose et apparition de cellules d'irritation pendant les premiers jours, s'atténuant lorsque progresse l'infection. Parmi les leucocytes à noyau polymorphe, prédominance des formes adultes au début, des formes jeunes à la fin. Si on accepte les idées d'Arneth, on voit que la formule leucocytaire est constamment déviée vers la gauche, la déviation s'accentuant avec les progrès de la maladie. Le nombre des globules blancs à noyau non segmenté (normalement 5 °/₀) varie de 30 à 70 °/₀.

Comme on le verra plus bas (p. 167), le Cobaye et l'Homme spirochétosiques présentent, au point de vue hématologique, une ressemblance frappante.

VI. — Physiologie pathologique.

Un des traits les plus caractéristiques de la spirochétose ictérohémorragique chez le Cobaye, c'est la sensibilité extrême de ce Rongeur vis-à-vis du *Sp. icterohemorragiæ*. A condition que la dose inoculée ne soit pas trop minime et que la virulence n'ait pas disparu, l'injection de ces microorganismes entraîne presque invariablement la mort au bout d'un petit nombre de jours; autant qu'on en doit juger par une expérience portant sur plus d'un millier d'animaux, la proportion des sujets réfractaires est infime. Si on introduit des Spirochètes dans le cœlome d'un Cobaye, ceux-ci, ainsi qu'on peut s'en assurer par des ponctions répétées, y conservent leur aspect normal pendant un certain temps; la phagocytose y est insignifiante et le sérum sanguin de même que l'exsudat péritonéal n'exercent, *in vitro*, aucune action défavorable sur leur vitalité. Cependant, au bout de quelques heures, on ne retrouve trace des parasites pas plus dans la cavité générale que dans toute autre région du corps. Les Spirochètes feraient leur première réapparition, environ sept heures après l'injection, dans le foie (P. Uhlenhuth et Fromme); au bout de quarante-huit heures (parfois moins), ils pénètrent dans le torrent circulatoire, d'où ils émigrent dans la plupart des tissus et humeurs de l'organisme, notamment dans le foie, la surrénale et le rein. Dans l'organisme, un certain nombre de parasites disparaissent soit par sénescence, soit par lyse, soit par phagocytose; par contre, une quantité considérable continue à pulluler dans les organes et les humeurs jusqu'au moment de la mort; enfin, avec l'urine sont évacués dans le milieu ambiant une proportion non négligeable de parasites.

Au cours de sa multiplication au sein des tissus, le *Sp.*

icterohemorragiæ provoque une série de troubles qui ont été étudiés en détail page 52 et que nous résumerons très brièvement ici. Tout d'abord, il se produit une élévation passagère de la température, puis une baisse assez rapide; finalement l'animal succombe dans l'hypothermie et l'adynamie.

Entre temps, le sang se modifie profondément : nette dès le deuxième jour après l'inoculation, la diminution des hématies persiste ou même s'aggrave. Cette déglobulisation paraît précéder les hémorragies qui ne font jamais défaut, chez le Cobaye, au cours de la spirochétose ; enfin, la veille de la mort, l'ictère (1) est manifeste. Nous sommes ainsi conduits à nous occuper d'un des processus les plus obscurs de la pathologie générale; malheureusement l'étude de la spirochétose ne jette guère de clarté sur ce problème.

Dès le début de leurs recherches, R. Inada et R. Kaneko ont établi que, en dépit de l'ictère intense que présente le Cobaye spirochétosique, la bile ne se précipite point dans le tissu hépatique et que les voies biliaires ne cessent pas de jouir de la perméabilité normale. Depuis, M. Brulé et Moreau ont pleinement confirmé cette constatation et se sont convaincus de l'intégrité histologique des voies biliaires. Par conséquent, dans la pathogénie de l'ictère spirochétosique, on ne peut, en aucune façon, songer à incriminer l'obstruction des canaux excréteurs du foie. Mais, cette conclusion négative laisse entier le problème pathogénique. A cet égard, nous ne pouvons faire valoir que des considérations vraisemblables, mais point d'arguments probants.

Des notions classiques, il résulte que la bile dérive, en partie, des produits de régression de l'hémoglobine. Or, une des réactions les plus précoces, qu'on observe au cours de la spirochétose, consiste dans la diminution de nombre des hématies; d'autre part, l'organisme ne tarde pas à être le siège

(1) Tous les Cobayes ayant présenté de l'ictère ne succombent pas. Avec F. Widal, nous avons observé un animal qui, à la suite de l'inoculation de virus humain, montra un léger ictère, surtout net à la vulve. Le Cobaye, en question, guérit; il avait acquis l'immunité et son sérum agglutinait le *Sp. icterohemorragiæ*.

de processus hématophagiques extrêmement actifs au niveau des ganglions lymphatiques et aussi, à un degré moindre, dans plusieurs autres tissus, notamment dans le foie, dans la rate et dans le poumon. On est, de la sorte, amené à se demander si la macrophagie des hématies, dont on peut rechercher l'origine dans des perturbations du milieu hémo-lymphatique, n'est pas en rapport direct avec l'hypersécrétion biliaire qui engendre l'ictère.

En outre de ce syndrome dominant, il nous faut encore signaler, pour mémoire tout au moins, les modifications structurales que la spirochétose ictérohémorragique imprime à nombre de tissus, en particulier, aux surrénales, au foie, aux reins et aux ganglions lymphatiques. Au point de vue cytologique, la rénovation caryocinétique des cellules rénales et hépatiques, pour n'être pas spécifique, mérite cependant une attention particulière.

En l'absence d'une toxine élaborée par le Spirochète, comme cause première de toutes les perturbations signalées ci-dessus, on est réduit à suspecter l'action même des substances constitutives du corps de ces parasites ; l'abondance extrême de ceux-ci dans certains organes donne une certaine vraisemblance à cette supposition.

VII. — Évolution de la spirochétose.

Dans les lignes qui suivent, nous envisageons la spirochétose typique du Cobaye.

§ 1. *Durée de la maladie.* — Les indication fournies par les expérimentateurs, relativement à la durée de la spirochétose ictérohémorragique chez le Cobaye, sont assez discordantes ; les données numériques, en particulier, varient sensiblement. Ces divergences nous paraissent surtout imputables, pour la majeure partie, à la façon particulière dont réagissent les sujets, à la nature du virus, à la dose inoculée, à la voie d'administration, enfin à une foule d'autres facteurs qu'on ne saurait préciser.

Pour nombre de maladies infectieuses, les germes conservés dans les laboratoires fournissent plus ou moins rapidement des virus fixes, dont divers Trypanosomes, notamment, sont des exemples typiques. A la vérité, par passages chez le Cobaye, A. Monti et Veratti ont obtenu des souches provoquant régulièrement l'ictère en quatre jours, la mort en cinq. Cependant, le fait ne nous paraît pas général ; nous avons entretenu plusieurs virus pendant des mois, quelques-uns pendant deux années et jamais nous n'avons observé une fixité aussi parfaite. Certes, après un certain nombre de passages chez l'animal, le virus d'origine humaine tend à se stabiliser, la mort survient avec des lésions plus accusées et plus constantes, mais la durée de la maladie ne se laisse jamais enfermer dans des limites précises. Pour les divers sujets inoculés non seulement avec des matériels différents, mais même avec des quantités égales d'un matériel identique, on peut constater des différences de plusieurs jours, en ce qui concerne la date d'apparition de l'ictère et celle de la terminaison fatale. Il y a plus : en injectant des doses égales d'un même matériel virulent, on constate des écarts sensibles dans la durée de l'infection. C'est là un fait que met en évidence l'exemple suivant choisi entre un très grand nombre d'autres : 3 Cobayes reçoivent chacun, par voie sous-cutanée, 1 cm^3 d'urine ; 3 autres, 1 cm^3 d'une émulsion de foie et de surrénale, prélevés sur un même animal mort en cinq jours, consécutivement à l'inoculation d'un virus conservé au laboratoire depuis plus d'un an. Les animaux succombent dans l'ordre suivant :

NOMBRE de jours écoulés depuis l'inoculation	NOMBRE de Cobayes morts	MATÉRIEL inoculé
4	1	Urine.
	1	Foie-surrénale.
5	1	Urine.
	1	Foie-surrénale.
6	1	Foie-surrénale.
8	1	Urine.

Lorsqu'on opère avec des virus provenant directement de

l'Homme, les écarts sont beaucoup plus accusés, ainsi qu'en témoignent les quelques observations ci-dessous :

Obs. I. — Le Dr G. L... s'infecte au cours d'un des deux passages de virus pratiqués le 2 et le 4 septembre; l'ictère apparaît le 15 du même mois. Le 17, 3 Cobayes sont inoculés (1), le 1er avec 8 cm^3 d'urine, le 2e avec 6 cm^3 d'urine, le 3e avec 5 cm^3 de sang. Le 1er animal meurt de spirochétose en 5 jours, le 2e en 10 jours, le 3e en 12 jours. Un 4e Cobaye, inoculé le 29 septembre avec 5 cm^3 d'urine du même malade, succombe de spirochétose manifeste en 17 jours. Le Dr G. L... était atteint d'une forme assez grave (2).

Obs. II. — Le soldat P..., dont le cas fut sévère, est atteint d'ictère le 26 août. Le 3 septembre, 2 Cobayes sont inoculés, le 1er avec 5 cm^3 d'urine, le 2e avec 5 cm^3 de sang. Le 1er animal seul s'infecte et meurt de spirochétose en 10 jours.

Obs. III. — Le soldat Cl... est examiné le 3 septembre ; son état est des plus inquiétants; il est en proie à une fièvre très violente et à un ictère intense. 2 Cobayes sont inoculés ce même jour, le 1er avec 5 cm^3 de sang, le 2e avec 5 cm^3 d'urine; ce dernier seul contracte la spirochétose dont il succombe en 12 jours.

Obs. IV. — Le 26 novembre, le soldat S... présente un ictère peu marqué et une fièvre légère. 2 Cobayes inoculés à cette date avec 5 cm^3 d'urine meurent de spirochétose en 8 et 10 jours, alors qu'un animal qui a reçu 5 cm^3 de sang reste normal.

Obs. V. — Le soldat E. J... a souffert d'un ictère bénin. Le 22 septembre, il est apyrétique et à peine jaune. L'inoculation à 2 Cobayes de 5 cm^3 d'urine provoque une spirochétose mortelle en 7 et 10 jours.

Obs. VI. — Le 30 novembre, le professeur F. Widal nous prie d'examiner une malade de son service, atteinte de jaunisse. Il s'agit d'une cuisinière parisienne ayant été en rapport avec un soldat ictérique et présentant les symptômes de l'ictère catarrhal. A cette date, la malade est jaune, mais n'a plus de fièvre et est levée. 2 Cobayes reçoivent 5 cm^3 d'urine, 2 autres 5 cm^3 de sang. Les 2 premiers succombent de spirochétose en 19 et 29 jours. Des 2 animaux inoculés avec le sang de la malade, un seul meurt ictérique en 30 jours ; le 2e succombe de pasteurellose en 32 jours.

---

(1) Toutes les injections ont été pratiquées par voie sous-cutanée.
(2) Voir l'observation du Dr G. L..., p. 224.

Antérieurement, on a vu (p. 88), à propos des animaux réservoirs de virus, que, chez le Cobaye, l'évolution de la maladie provoquée par le Spirochète du Rat est également sujette à des variations comparables au point de vue de la durée.

En dépit de cette absence de fixité, si on tient cependant à indiquer des moyennes, nous admettrons approximativement que le virus de passage tue le Cobaye en 4-8 jours et que, pour le virus d'origine humaine immédiate, la mort survient aux environs du 10e jour. Mais, nous le répétons, ces données n'ont qu'une valeur des plus relatives.

§ 2. *Symptômes.* — Les symptômes cardinaux sont la fièvre, l'ictère et les hémorragies.

A. *Fièvre.* — Dès la fin du premier jour, la spirochétose se traduit souvent par une ascension thermique, qui ne fait jamais défaut, mais sur le degré de laquelle les données numériques des divers expérimentateurs ne concordent pas toujours.

R. Inada, Y. Ido et R. Hoki fixent le maximum à 40° C. Pour Ch. Nicolle et Ch. Lebailly, cette température est souvent dépassée et, dans un cas, elle a atteint 41°5. Sur les Cobayes conservés dans notre laboratoire, nous avons obtenu des chiffres plus faibles en opérant de la façon suivante (1) : l'animal est maintenu, tête première, dans un tambour étroit ; le thermomètre, spécialement construit pour ce but particulier et dûment contrôlé, est enfoncé de 3-4 cm. dans le rectum. Voici les températures relevées sur quelques animaux choisis parmi ceux dont l'incubation a eu une durée moyenne de 8-10 jours (voir tableau ci-contre) :

Il ressort de ces chiffres que la fièvre débute peu de temps après l'inoculation, qu'elle atteint son acmé (38°5-40°) plus ou moins rapidement, qu'elle persiste pendant quelques jours, pour tendre ensuite vers la normale et finalement

(1) Ch. Nicolle et Ch. Lebailly enfoncent le thermomètre de 7-8 centimètres dans le rectum du Cobaye.

Températures rectales.

	COBAYE I	COBAYE II	COBAYE III	COBAYE IV	COBAYE V	COBAYE VI	COBAYE VII	COBAYE VIII	COBAYE IX	COBAYE X
Avant l'inoculation.	37,6	36,9	37,5	37,5	37,4	37,5	37			
Après l'inoculation : 1er jour	37,2	38,5	36	38,6	38,6	37,1	38,4	37,1	37,5	36,5
2e jour	38,1	38,6	38,7	38	37,1	37,5	39	36,5	39,1	37,6
3e jour	37,5	37,6	38,1	38,1	37,9	38,1	38,6	36,8	38	36,9
4e jour	38,5	38,6	38,1	38	38,6	37,5	38,1	37,5	36,5	37,1
5e jour	35,9	37,8	38,9	37,5	39,8	36,9	38,4	37,8	37	37,6
6e jour	38,6	36,5	37,8	39	38,5 (*)	39,4	38,5	34,5	37,4	38,5
7e jour	37,1	36 (*) Mort.	36 (*) Mort.	37	36,9	36,8	34,2 (*)	38	34,9	37,6
8e jour	37,6	(Pas d'infection surajoutée.)		37,5 (*)	36,5	37,4 (*)	Mort.	38,9	39,5	34 (*) Mort.
9e jour	36,5 (*)			37,9 Mort.	34,8 Mort.	Mort.		38,5	36,7 (*) Sacrifié.	
10e jour	34,9 Mort.							37,9 (*) Sacrifié.		

(Le signe (*) correspond au jour où l'ictère apparaît.)

s'abaisser notablement (35° environ); la mort survient, pour ainsi dire toujours, dans l'hypothermie et l'adynamie.

B. *Hémorragies.* — Les épanchements sanguins sont consécutifs à la fièvre, mais leur apparition ne présente pas de fixité ; ils peuvent se produire à toutes les périodes, les 3-4 premiers jours écoulés.

Les hémorragies externes, les seules dont nous ayons à nous occuper ici, ont trois origines : les fosses nasales, l'anus et les organes génitaux femelles. Elles sont toujours très peu abondantes et suffisent simplement à rougir le pourtour des orifices naturels. Elles sont fréquentes, mais non constantes.

C. *Ictère.* — L'ictère présente des caractères particuliers : il est extrêmement intense; au point de vue teinte, sa valeur est celle des solutions picriquées saturées; il est concomitant à la chute de la température, par conséquent très tardif ; à la période d'état, sa durée est limitée environ à un jour, au bout duquel survient presque toujours la mort (1).

La coloration jaune est généralisée à l'ensemble des téguments; elle est manifeste chez les animaux à pelage clair; chez les autres, il faut la rechercher au niveau des régions glabres, des muqueuses, et surtout dans la cornée. L'urine présente aussi des signes caractéristiques : cholurie, cylindrurie, albuminurie, spirochéturie, souvent hématurie.

D. *Symptômes divers.* — Il est encore un dernier symptôme assez significatif : chez un certain nombre de Cobayes spirochétosiques, les vaisseaux capillaires de la conjonctive oculaire se congestionnent; en d'autres termes la muqueuse s'injecte; ce signe est précoce et s'observe plusieurs jours avant l'ictère.

Quant aux autres réactions, elles sont banales : amaigrissement sensible du corps, hérissement des poils, flaccidité des flancs, paresse à se mouvoir, asthénie progressive et fatale. A la fin de la maladie, le Cobaye est immobile et froid ; il cesse de réagir aux excitations; sa pression arté-

(1) Voir la note de la page 128.

rielle est abaissée et sa fragilité est telle que la moindre intervention ou même la manipulation provoque la mort.

VIII. — Formes anormales.

La symptomatologie indiquée au chapitre précédent caractérise l'évolution de la spirochétose typique chez le Cobaye. Mais certains de ces Rongeurs, une proportion infime à la vérité, paraissent réfractaires au virus ; nous ne saurions nous en occuper ici ; d'autres, fort peu nombreux encore, inoculés exactement dans les mêmes conditions et en même temps que des témoins, ne contractent qu'une infection bénigne, sans hémorragie ni ictère (1), curable spontanément. Celle-ci ne se traduit que par de l'amaigrissement et de la fièvre qui peut se prolonger longtemps, ainsi qu'en témoigne le cas suivant :

Température initiale : 36°,9. Températures journalières consécutives à l'inoculation : 38°,6 ; 39°,3 ; 39°,2 ; 40° ; 38°,4 ; 37°,8 ; 38°,9, très abattu ; 38°,5 ; 38°,2 ; 37°,9, amélioré ; 37°,5 ; 38°,5 ; 38°,6 ; 38°,5 ; 38°,2 ; 38°,2 ; 38°,9, très abattu ; 38°,9 ; 38°,7 ; 38°,4 ; 38°,7 ; 38°,4 ; 39°,2 ; 38° ; 38°,3 ; 39° ; 38°,5 ; 38°,9 ; 37° ; guéri.

L'animal se remet complètement ; réinjecté, 40 jours après la première injection, avec 5 cm³ d'une émulsion de foie dont 1 cm³ tue les témoins en 4-6 jours, l'animal réagit simplement par une ascension thermique (38°,9) et survit sans présenter de troubles.

Une symptomatologie analogue s'observe chez les sujets qui ont reçu une culture ancienne, par conséquent peu virulente. Dans ce cas, certains Cobayes succombent au bout d'un laps de temps assez considérable (20 jours environ), après avoir présenté un amaigrissement atteignant parfois 25 °/₀. Les autres résistent, non sans perdre sensible-

(1) Une exception à cette règle est signalée, ci-dessus, p. 128.

ment de poids, et acquièrent l'immunité (voir vaccination, p. 137).

IX. — Diagnostic. Pronostic.

Le diagnostic découle de la symptomatologie exposée plus haut ; sa confirmation microbiologique est pratiquement basée sur la mise en évidence du Spirochète par examen ultramicroscopique des sucs organiques (surrénales, foie et rein) et des humeurs (urine notamment) et sur sa spécification par les moyens déjà indiqués.

Le pronostic est fatal pour la quasi-totalité des sujets.

X. — Thérapeutique générale. Sérothérapie. Vaccination.

§ 1. *Thérapeutique générale.* — Les expériences pharmacodynamiques chez le Cobaye ne présentent d'intérêt que dans la limite où elles sont susceptibles d'applications à la médecine humaine. En tant qu'il s'agissait d'une spirochétose, divers médecins japonais (R. Kaneko) et allemands (P. Uhlenhuth et Fromme) ont songé à recourir aux composés arsenicaux ainsi qu'à divers autres produits bactéricides. Pour le salvarsan et ses dérivés, les expérimentations étaient d'avance vouées à un échec certain, en raison de l'intolérance (Hata) du seul animal utilisable, le Cobaye. D'ailleurs, eussent-ils fourni des résultats expérimentaux satisfaisants, on ne conçoit pas comment ces composés auraient été applicables à l'Homme chez lequel la spirochétose provoque rapidement de la rétention azotémique ainsi qu'une hépato-néphrite accusée. Les autres préparations bactéricides (argent atoxylique, collargol, antimoine colloïdal, optochine de Morgenroth, etc.) essayées par P. Uhlenhuth et Fromme n'ont montré aucune propriété curative.

On doit donc reconnaître actuellement que la chimiothérapie a complètement échoué dans le traitement de la spirochétose expérimentale.

§ 2. *Sérothérapie.* — Par contre la sérothérapie exerce une action des plus efficaces tant au point de vue préventif que curatif; tous les médecins (japonais, français et allemands) qui ont expérimenté cette méthode sont d'accord sur ce point. Pour notre part, ce sont les résultats encourageants que nous avons obtenus chez le Cobaye qui nous ont amené à appliquer la sérothérapie antispirochétosique à la médecine humaine.

Voici, en bref, les effets que produit sur l'animal le sérum préparé à l'Institut Pasteur au moyen de Chevaux : administré par voie sous-cutanée, 1-2 cm^3 suffisent pour immuniser *temporairement* le Cobaye contre une dose plusieurs fois mortelle de virus; la même quantité de sérum, injectée pendant les premiers jours qui suivent l'inoculation, assure la guérison; après apparition de l'ictère, ce médicament prolonge assez souvent la durée de la maladie; très exceptionnellement, il assure la survie de l'animal.

§ 3. *Vaccination.* — Divers procédés permettent de vacciner le Cobaye. Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani ont tout d'abord recouru à la méthode suivante : Une émulsion de foie ou une culture est additionnée de 0,5 $^0/_0$ d'acide phénique; le liquide clair surnageant est inoculé dans le cœlome en trois injections espacées de 7-9 jours : 2-3 cm^3 pour la première, 2-4 pour les suivantes. La température de 38°-40° est fréquemment atteinte; le poids diminue sensiblement; certains sujets succombent; la plupart guérissent et deviennent réfractaires; ils résistent à l'injection intracœlomique de 2-3 cm^3 d'une culture ou d'une émulsion de foie contenant 6-15 microorganismes par champ optique. Par conséquent, à la suite d'inoculations de Spirochètes morts ou de leurs produits de désintégration, le Cobaye peut acquérir l'immunité. Le sang, cependant, ne renferme pas d'anticorps.

L'inoculation de Spirochètes vivants nous a permis également de vacciner des Cobayes. Cette méthode a été expérimentée, dans notre laboratoire, par le Dr M. Corrales et nous reproduisons ci-après les résultats qu'il a obtenus :

« On se procure des cultures dont la virulence a été sensiblement atténuée par des repiquages en série plus ou moins nombreux et on inocule de petites quantités de celles-ci à des Cobayes, à intervalles variables. Bien que de telles cultures soient incapables de reproduire la spirochétose ictéro-hémorragique typique chez le Cobaye, l'inoculation peut cependant être mal supportée par les animaux : le plus souvent, on constate un amaigrissement très accusé, le poids pouvant diminuer de 25 %; quand la mort survient, les viscères ne présentent ni ictère ni hémorragies ; chez quelques rares sujets, on observe un subictère à peine esquissé, de légères suffusions sanguines limitées à l'épididyme, enfin de la congestion vasculaire de l'atmosphère adipo-conjonctive des ganglions lymphatiques cruraux. L'examen ultramicroscopique ne montre de Spirochètes ni dans le foie, ni dans les surrénales, ni dans le rein, et, dans les quelques cas où les disponibilités en animaux nous ont permis de le faire, les inoculations n'ont pas davantage décelé de parasites.

Parmi les Cobayes traités, un certain nombre résistent et acquièrent l'immunité; nous avons été ainsi amené à rechercher les anticorps du sérum, à étudier les conditions dans lesquelles s'effectue la phagocytose et à déterminer le degré de résistance de l'animal contre le virus spirochétosique. Nous reproduisons ici une de nos expériences à titre d'exemple :

15 *juillet.* — Cobaye, pesant 550 grammes, reçoit 5 cm³ de culture en injection sous-cutanée.

19 *juillet.* — Seconde injection de 5 cm³.

22 *juillet.* — Poids, 510 grammes.

2 *août.* — Poids, 500 grammes. Premier prélèvement de sang; avec le sérum, séparé par centrifugation, on pratique les réactions suivantes : agglutination positive, 1/100; pouvoir lytique, *in vitro*, très accusé jusqu'à 1/50 environ; réaction des immunisines : à un grand nombre de doses mortelles de virus spirochétosique, on ajoute 2 cm³ de sérum; le mélange, laissé en contact une demi-heure à la température du laboratoire, est injecté à un Cobaye, sous la peau. L'animal ne s'infecte pas, et le témoin, qui a reçu

la même dose de virus, meurt en 5 jours spirochétosique.

5 *août.* — Inoculation intrapéritonéale de 2 cm^3 de culture de Spirochètes. Dans le liquide de ponction retiré toutes les 10 minutes pendant la première heure, et ensuite, toutes les 3 heures, nous avons recherché la présence des microorganismes. L'examen a été positif seulement dans le liquide prélevé 10 et 20 minutes après l'inoculation, bien que la plupart des éléments fussent altérés et en voie de destruction. Chez le Cobaye témoin, on pouvait constater l'existence de nombreux Spirochètes normaux, 24 heures après l'inoculation.

Cette expérience a été répétée, en employant, au lieu d'une culture, une émulsion de foie et de surrénale, riche en parasites : le résultat a été sensiblement le même.

15 *août.* — Inoculation de virus spirochétosique : le témoin meurt en 7 jours et l'animal d'expérience est sacrifié en bonne santé le 31 août; la nécropsie ne montre pas de lésions spirochétosiques et l'examen ultramicroscopique des différents organes (spécialement foie, rein et surrénale) ne décèle pas de Spirochètes.

Ces expériences ont porté sur 16 Cobayes en variant les doses.

En résumé, il est possible de vacciner le Cobaye contre le *Sp. icterohemorragiæ* par des injections de cultures peu ou pas virulentes; deux inoculations de 1 et 2 cm^3, répétées à 5 jours d'intervalle, suffisent pour conférer une immunité solide. Le sérum des animaux renferme alors une agglutinine, une lysine et une immunisine. L'immunité persiste pendant au moins 3 mois.

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher des animaux étudiés précédemment certains Cobayes paraissant réfractaires au virus de la spirochétose. Louis Martin et Auguste Pettit ont constaté que si on pratique des passages en série sur un nombre suffisamment élevé d'animaux, il est des sujets, très peu nombreux à la vérité, qui ne s'infectent pas; parmi ceux-ci, quelques-uns ne résistent pas à une nouvelle dose de virus, pourvu qu'elle soit suffisamment forte. Chez les Cobayes qui demeurent réfractaires à deux inoculations d'une dose de virus tuant les témoins en 5-6 jours, le sérum

renferme des anticorps dans des conditions comparables à celles réalisées par les animaux vaccinés avec des cultures. Les conditions matérielles actuelles ne nous ont pas permis de déterminer si les Cobayes en question présentent naturellement un état d'immunité ou si celle-ci est due au virus inoculé. »

H. Ito et H. Matsuzaki (1) ont employé, dans le même but, des cultures sur gélatine au sang, tuées par chauffage à 60° pendant 30 minutes, trois jours de suite, ainsi que des cultures desséchées ; ces dernières constituent une sorte de vaccin qui a l'avantage d'être dix fois plus concentré que la première préparation. D'après leurs expériences sur le Cobaye, ces auteurs évaluent à 25-30 cm^3 de cultures ou à 2,5-3 cm^3 du produit sec la quantité nécessaire pour immuniser un Homme.

H. Noguchi a utilisé le procédé de H. Ito et H. Matsuzaki pour étudier les affinités des diverses souches japonaises, américaines et européennes de *Sp. icterohemorragiæ* au moyen des réactions d'immunité croisée. Ses expériences aboutissent aux conclusions suivantes : de petites quantités de vaccin suffisent pour immuniser les Cobayes contre les souches homologues ; l'état réfractaire à l'égard des divers virus actuellement isolés n'est obtenu qu'avec des doses plus élevées.

(1) Travail publié en japonais, cité d'après H. Noguchi.

TROISIÈME PARTIE

LA SPIROCHÉTOSE CHEZ L'HOMME

Conformément au plan adopté, la troisième partie du présent travail est consacrée à l'étude de la maladie chez l'Homme. Comme nous l'avons indiqué dès notre première communication (Académie de Médecine, 10 octobre 1916), il s'agit là d'une affection bien connue des classiques et, en 1894, A. Kelsch trouvait, dans les travaux de ses devanciers et de ses contemporains, des données suffisantes pour en tracer l'histoire épidémiologique et clinique; il établissait notamment une notion importante : il faut renoncer, écrivait ce pathologiste, à ne voir dans l'ictère essentiel « qu'une simple phlegmasie des voies biliaires, car il possède tous les attributs cliniques et étiologiques des maladies infectieuses. A ce titre, nous croyons pouvoir considérer l'ictère simple essentiel et l'ictère grave comme les types cliniques extrêmes d'une seule et même maladie, comme les deux manifestations d'une même cause agissant avec des degrés d'énergie divers.

« Les deux affections présentent, en effet, d'incontestables affinités épidémiologiques et cliniques. Elles sont souvent associées dans leur règne : l'ictère simple est signalé dans les épidémies d'ictère grave, et réciproquement des cas épars de ce dernier se montrent parfois au cours des épidémies d'ictère catarrhal. Celui-ci, par quelques-uns de ses traits effacés, tels que les douleurs musculaires, la prostration, l'épistaxis, rappelle souvent la physionomie de celui-là ; l'ictère grave, à son tour, a ses formes bénignes qui se confondent avec l'ictère simple, et celui-ci ne laisse pas que de prendre quelquefois des allures sévères ; enfin, dans une même épidémie, des nuances intermédiaires rattachent

souvent l'une des deux formes à l'autre. Ces relations étiologiques et cliniques imposent la pensée qu'il s'agit au fond d'un seul et même processus, que l'ictère simple essentiel n'est que la forme abortive de l'ictère grave..... ».

Grâce à la découverte du parasite par R. Inada et Y. Ido, nous pouvons désormais établir expérimentalement le bien-fondé de nombre de déductions et de suppositions des anciens maîtres de la clinique française, en particulier démontrer l'unité étiologique de cette longue série de syndromes essentiellement variables dans leur nature et dans leur intensité, allant, par transitions insensibles, de l'ictère catarrhal bénin à l'ictère grave, pour déborder finalement dans des formes insolites dont le symptôme le plus caractéristique, la jaunisse, est complètement exclu.

Le microorganisme causal connu, le problème s'élucide; en particulier, de la localisation du parasite au sein de l'organisme, de son mode d'action sur les humeurs et les tissus découlent la physiologie pathologique, la sémiologie, la thérapeutique et la prophylaxie de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Il est donc logique d'aborder l'histoire de la maladie humaine par l'étude de la répartition du *Sp. icterohemorragiæ* au sein des tissus :

I. — Répartition tissulaire du *Sp. icterohemorragiæ* chez l'Homme.

La répartition du *Sp. icterohemorragiæ* au sein des divers tissus de l'économie a été l'objet d'études approfondies de la part de R. Kaneko et de K. Okuda. Ces auteurs ont recherché les parasites sur des coupes nitratées et ont examiné comparativement l'Homme soumis ou non au traitement sérothérapeutique (1).

(1) Nombre de médecins (M. Busch, B. Dawson et W. E. Hume, M. Garnier et J. Reilly, J. W. Miller, entre autres) se sont également occupés de la répartition du *Sp. icterohemorragiæ* à propos des sujets qu'ils ont nécropsiés.

Voici les résultats principaux qui se dégagent de leurs observations :

§ 1. *Répartition tissulaire du Sp. icterohemorragiæ chez l'Homme non traité.*

A. *Répartition au cours des diverses phases de la spirochétose.*

Les examens des médecins japonais ont porté sur 43 patients ayant succombé aux différentes périodes de la spirochétose ictérohémorragique. Les malades se répartissent en 36 Hommes et 7 Femmes ; leur âge variait de 2 à 73 ans ; 5 souffraient de cirrhose hépatique et 9 présentaient une infection surajoutée.

Suivant les phases de la maladie, la répartition générale du *Sp. icterohemorragiæ* se modifie sensiblement. Au cours du premier septénaire, caractérisé surtout par la fièvre, l'Homme se comporte, au point de vue de la teneur en microorganismes, à peu près de la même façon que le Cobaye : le sang renferme des Spirochètes et ceux-ci ne tardent pas à envahir le foie, les surrénales et aussi les reins, où ils sont particulièrement abondants.

Vers le cinquième jour de l'affection, les substances immunisantes apparaissent dans le sérum ; peut-être cette condition explique-t-elle pourquoi, chez l'Homme, les parasites sont plus disséminés et sensiblement plus altérés que dans les tissus du Cobaye.

La seconde phase, celle de l'ictère, s'étend du 4e-8e jour au 12e-13e jour ; comme on le verra plus bas, c'est elle qui fournit le plus fort pourcentage de morts. Au point de vue spécial qui nous occupe ici, cette période est caractérisée par l'émigration des parasites hors du torrent circulatoire et par leur destruction au sein des parenchymes organiques : le foie et les surrénales ne renferment, pour ainsi dire, plus de microorganismes, sauf à l'état de débris ; en revanche, on peut observer encore des Spirochètes dans les reins, le myocarde, les muscles squelettiques (gastrocnémiens, grands droits de l'abdomen), les parois intesti-

nales (appendice, gros intestin), l'estomac, la prostate, la vessie, les testicules, l'épididyme, le thymus et la musculature utérine. Mais, quand on se propose de mettre en évidence les parasites, c'est dans le tissu rénal et le muscle cardiaque qu'il convient de les chercher, en raison de leur fréquence dans ces parenchymes.

Passé le deuxième septénaire, l'état du malade s'améliore, le plus souvent : les immunisines sont alors abondantes et la spirochéturie très marquée. La destruction des microorganismes s'accentue et on n'en retrouve plus que dans le cœur et surtout dans les reins où ils sont encore nombreux.

En résumé, après une courte période septicémique, les Spirochètes envahissent passagèrement le foie et les surrénales ; les muscles, la prostate, le thymus, l'appendice, les testicules et l'épididyme les hébergent plus longtemps ; enfin le rein leur offre abri pendant plusieurs semaines.

B. *Rapports du Sp. icterohemorragiæ avec les éléments anatomiques.*

Chez le Cobaye, le parasite est essentiellement extracellulaire (1) ; au début de l'infection, il en est de même chez l'Homme. Mais bientôt (cinquième jour), les immunisines commencent à apparaître dans le sang : les Spirochètes se réfugient alors à l'intérieur des éléments anatomiques, notamment, dans les cellules hépatiques et surrénales, où ils ne persistent guère au delà de la fin du premier septénaire ; dans le rein, ils sont plus abondants et y survivent pendant un laps de temps prolongé.

Il est encore une condition de signification complètement différente, où les parasites sont renfermés à l'intérieur du cytoplasma : nous voulons parler des processus phagocytaires dont plusieurs tissus (foie, tube digestif, cœur, etc...) offrent d'assez nombreux exemples et qui ont pour siège les leucocytes, des cellules endothéliales (cellules étoilées du foie) et certains éléments conjonctifs.

---

(1) Pour les exceptions, voir p. 104.

Tels sont les cas, assez limités à la vérité, où le parasite est contenu dans une cellule ; partout ailleurs, il gît dans les interstices cellulaires ; notons cependant sa prédilection pour les cellules altérées et pour les magmas détritiques, tels que les cylindres urinaires qui, fréquemment, en sont farcis.

C. *Répartition du Sp. icterohémorragiæ dans les divers organes et tissus.*

a) *Foie.* — A l'inverse du Cobaye, le foie de l'Homme ne renferme jamais qu'une faible proportion de Spirochètes et la presque totalité de ceux-ci sont extracellulaires ; ils entourent les cellules des travées, les canaux biliaires ou sont englobés dans les îlots de nécrose ; quelques rares parasites s'observent encore au milieu des amas de leucocytes et dans la couche fibromusculaire de la vésicule et des conduits biliaires.

b) *Reins.* — Le fait notable, c'est la persistance prolongée du parasite dans le parenchyme rénal : R. Kaneko et K. Okuda ont pu l'y retrouver 55 jours après le début de l'infection (1). Dans les premières phases de la spirochétose, les parasites affectionnent les intervalles intertubulaires, surtout ceux de la substance corticale. Au cours de la maladie, il se produit une destruction importante de microorganismes ; néanmoins une proportion notable survit et pendant la convalescence on en retrouve des quantités considérables, souvent même des amas volumineux, dans les tubes urinipares : « il est évident que les Spirochètes se multiplient dans les canalicules », et le fait est que les cylindres en fourmillent. En revanche, les glomérules sont à peu près indemnes de parasites. Par conséquent, la spirochéturie est vraisemblablement due à l'exode de ceux-ci à travers le cytoplasma canaliculaire.

c) *Surrénales.* — Les Spirochètes, souvent nombreux, se localisent surtout dans la substance corticale, et plus spécialement dans la couche réticulée.

---

(1) M. Garnier et J. Reilly ont observé la spirochéturie jusqu'au 103e jour.

d) *Rate, ganglions lymphatiques et moelle osseuse.* — D'une façon générale, les tissus hémolymphatiques ne renferment qu'une faible proportion de microorganismes. Cependant, au début de la maladie, certains ganglions sont assez richement parasités.

e) *Tube digestif et pancréas.* — Dès les premiers jours de l'infection, les Spirochètes pénètrent dans la membrane propre et dans la couche musculaire du tube digestif, mais ils en disparaissent lors de la convalescence.

La proportion de parasites hébergés par l'œsophage, la langue et les glandes salivaires est variable; au début, ils sont répartis dans les interstices; plus tard, ils envahissent les cellules. Quant au pancréas, l'immigration des microorganismes se produit vers le 6e-7e jour; ils siègent, en assez grand nombre, dans le tissu conjonctif interstitiel, mais restent toujours rares dans les lumières et dans l'épithélium.

f) *Poumons.* — Les Spirochètes y sont peu abondants; on les observe dans les alvéoles, au milieu des cellules endothéliales desquamées, dans les caillots sanguins; ils disparaissent très rapidement sans laisser de traces.

g) *Thymus.* — Le thymus peut renfermer d'assez nombreux microorganismes, soit libres, soit à l'intérieur des cellules propres de l'organe.

h) *Cœur et vaisseaux.* — Le cœur est abondamment parasité. Au début, les Spirochètes siègent dans l'épicarde, l'endocarde et surtout dans la musculature : tout d'abord, ils occupent les interstices cellulaires; ensuite, ils s'introduisent à l'intérieur des fibres contractiles.

Les vaisseaux (aorte, carotides, artères brachiale et radiale) hébergent des proportions variables de microorganismes au cours de la deuxième phase de la spirochétose; mais, toujours peu abondants, ces derniers se rencontrent surtou dans la tunique moyenne, rarement dans l'adventice.

i) *Muscles striés.* — Le parasitisme est transitoire (7-9e jour) et affecte le périmysium (gastrocnémiens et droits de l'abdomen, notamment).

j) *Système nerveux.* — Les microorganismes sont surtout

abondants dans le tissu conjonctif interstitiel, dans les méninges, dans les gaines des nerfs périphériques, parfois dans les substances grise et blanche, exceptionnellement dans la névroglie.

Le liquide céphalo-rachidien renferme le *Sp. icterohemorragiæ* plus fréquemment que le sang : le premier liquide est virulent dans 60 °/₀ des cas, la seconde humeur dans 40 °/₀ seulement (S. Costa et J. Troisier).

k) *Vessie et organes génitaux.* — Vers la fin de la première semaine, la couche musculaire de la vessie s'infiltre de Spirochètes qui persisteront pendant la seconde phase de la maladie.

On trouve encore des parasites dans le testicule, dans l'épididyme, dans la musculature utérine et dans le stroma ovarien.

D'une façon générale, R. Kaneko et K. Okuda admettent que la proportion des parasites est en rapport avec la gravité des lésions anatomiques ; chez le Cobaye, on observe également une corrélation entre l'intensité de l'ictère et des hémorragies et l'abondance des Spirochètes. On notera, d'autre part, que les affections intercurrentes troublent manifestement la répartition tissulaire du *Sp. icterohemorragiæ*, qu'on ne retrouve alors que dans les reins et dans le myocarde.

Au point de vue morphologique, les Spirochètes des tissus humains présentent des altérations beaucoup plus accusées que les parasites des Cobayes ; ils sont atrophiés, contractés ; leurs extrémités s'émoussent ; enfin, le corps présente une épaisseur variable et affecte un aspect granuleux. On peut se demander si ces modifications ne sont pas dues aux immunisines et aux lysines (?).

§ 2. *Répartition tissulaire du Sp. icterohemorragiæ chez l'Homme ayant reçu du sérum antispirochétosique.* — Les observations de R. Kaneko et K. Okuda sont basées sur l'examen de 8 sujets, ayant succombé à la spirochétose ictéro-hémorragique et traités par la sérothérapie, au plus tard à partir du septième jour de la maladie ; elles aboutissent aux conclusions suivantes : le sérum antispirochétosique exerce

une action spirochétolytique et spirochéticide sur les micro-organismes qui parasitent les tissus humains, à l'exclusion toutefois de ceux qui vivent dans les reins. Les Spirochètes disparaissent complètement des organes au cours de la convalescence, même si le sujet n'a pas été traité par la sérothérapie. Le rein fait cependant exception à cette règle : il renferme encore des parasites abondants lorsque le malade a reçu du sérum.

L'action spirochétolytique et spirochéticide de la sérothérapie est plus manifeste quand on emploie la voie intraveineuse que lorsqu'on utilise les injections sous-cutanées ; mais le mécanisme reste le même.

II. — Anatomie pathologique.

Au cours des nécropsies pratiquées chez les malades ayant succombé à la spirochétose ictérohémorragique, nombre de médecins (en 1916, H. Beitzke, G. Herxheimer, A. Stokes, J. A. Ryle et W. H. Tytler, F. Trembur et R. Schällert ; en 1917, M. Busch, M. Chiadini, B. Dawson et W. E. Hume, Hart, Hertel, Moret, L. Pick, Reinhardt, L. Urizio ; en 1918, M. Busch, J. W. Miller, A. Valassopoulo (1), etc.) ont fait des constatations assez étendues ; mais la plupart des auteurs ignorent les résultats de leurs collègues ; aussi est-il malaisé de synthétiser les documents ainsi obtenus, en raison de leurs discordances et du fait que certaines descriptions sont relatives à des cas compliqués des infections intercurrentes les plus diverses (dysenterie, diphtérie, etc.).

D'autres difficultés, tenant à la nature même des processus étudiés, compliquent encore la tâche de celui qui tente de tracer le tableau anatomo-pathologique de la spirochétose : en effet, la succession des diverses phases de la maladie est marquée par des modifications organiques corrélatives ;

(1) Les premières observations de ce médecin sont de beaucoup antérieures à la découverte du *Sp. icterohemorragiæ*.

il en résulte que les lésions se modifient sensiblement suivant le moment où la mort se produit ; c'est ainsi que le syndrome le plus caractéristique, l'ictère, est susceptible de modalités extrêmement variées : il peut tout aussi bien envahir la quasi-totalité du corps, lui communiquer une teinte jaune intense ou, au contraire, faire complètement défaut ; ces deux cas extrêmes sont réalisés par un même individu aux divers stades de l'infection et ils sont reliés entre eux par une série de transitions insensibles.

Les hémorragies sont également sujettes à des variations importantes, mais elles ne font défaut que chez les sujets qui succombent très tardivement.

Enfin, notons que la plupart des malades ne tardent pas à présenter un amaigrissement plus ou moins accusé.

Ces faits posés, examinons successivement les lésions qui peuvent frapper les divers parenchymes :

A. *Foie.* — L'organe est fréquemment hypertrophié, mais certains sujets succombent avec un foie dont le volume est sensiblement normal. La couleur ne se modifie guère, quelle que soit la phase de la maladie, et les lobules sont toujours distincts ; la surface hépatique présente souvent des taches hémorragiques punctiformes.

Dans aucun cas, on ne constate d'obstruction des voies biliaires et la vésicule renferme une proportion normale de bile.

B. *Reins.* — L'ictère est souvent accusé au niveau du rein ; les papilles, notamment, peuvent revêtir une teinte jaune vif. L'hypertrophie, toujours modérée, est fréquente ; les hémorragies, d'intensité variable, affectent souvent l'aspect de taches éparses, mais, parfois envahissent l'ensemble du tissu rénal, avec une prédilection pour le bassinet. Quand la survie du malade se prolonge pendant plusieurs semaines, on peut constater un certain degré de sclérose.

C. *Vessie.* — Dans quelques cas, la muqueuse est hémorragique et œdématiée.

D. *Cœur.* — On note exceptionnellement un léger degré

d'hypertrophie ; en revanche, les ecchymoses de l'épicarde et de l'endocarde (notamment au niveau des muscles papillaires), ainsi que les hémorragies de l'endocarde et du péricarde ne sont pas rares.

E. *Système digestif.* — Les délais réglementaires pour les nécropsies ne permettent de constater que l'ictère et les hémorragies, très fréquentes et disséminées.

Il est exceptionnel que le pancréas soit altéré : il peut présenter des taches hémorragiques.

F. *Tissu hémolymphatique.* — Nombre de ganglions, en particulier ceux du cou et du mésentère, sont souvent hypertrophiés ; par suite de la quantité de sang qu'ils renferment, ils offrent une coloration rougeâtre anormale.

La rate augmente fréquemment de volume (parfois le double), mais la tuméfaction de cet organe n'est pas un phénomène constant. En particulier, ni H. Huebener et H. Reiter, ni H. Beitzke, ni G. Herxheimer ne l'ont observée (1).

La moelle des os longs conserve sa teinte jaune habituelle, sauf à la périphérie où elle rougit parfois.

G. *Tissu nerveux.* — Dans les formes typiques, les lésions sont très peu accusées. Au niveau des méninges, on peut constater des hémorragies légères (dure-mère) ainsi que de l'œdème (pie-mère). La substance nerveuse proprement dite est congestionnée et piquetée de petites taches sanguines.

H. *Yeux.* — Au début de la spirochétose, les vaisseaux principaux de la conjonctive offrent des expansions varicoïdes ; en outre, il existe parfois de petites hémorragies sous-conjonctivales.

Les vaisseaux de la rétine peuvent également se dilater et devenir tortueux ou au contraire se contracter, suivant qu'il s'agit de la période aiguë ou de la période anémique.

Les hémorragies intéressent les membranes externes et

(1) Rappelons à ce propos, le titre de l'article de A. Weil : « Ueber eine eigenthümliche, mit *Milztumor*, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infectionskrankheit ».

profondes (rétine rarement), les gaines du nerf optique (exceptionnellement) et parfois même l'orbite.

Lorsque le *Sp. icterohemorragiæ* se localise dans l'iris, cette membrane s'enflamme (iritis, Gœbel); ces troubles coïncident avec une forte congestion conjonctivale.

I. *Appareil respiratoire.* — La surface des poumons est marbrée d'hémorragies, qu'on retrouve dans l'épaisseur des lobes et dans la plèvre. Le parenchyme pulmonaire peut s'œdématier et se spléniser. La muqueuse de la trachée est ecchymotique par endroits.

La bronchopneumonie est une complication assez fréquente.

J. *Muscles striés.* — Dans nombre de cas, la musculature du corps (en particulier le diaphragme) présente des taches sanguines éparses.

III. — Histologie pathologique.

L'histologie pathologique de la spirochétose ictérohémorragique a suscité plus de publications encore que l'anatomie. Aux auteurs déjà cités au chapitre précédent, consacré aux lésions macroscopiques, il faut ajouter quelques noms nouveaux, en particulier ceux de M. Garnier et J. Reilly, de G. Lepehne, de M. B. Schmidt, etc.

Les documents, certes, sont abondants, mais pour les raisons indiquées à propos de l'anatomie pathologique, la synthèse en est malaisée. En outre, un certain nombre de médecins, en particulier les Allemands, décrivent intégralement les images fournies par les coupes colorées, sans tenir compte des altérations, dues à la cadavérisation et à la technique.

Néanmoins, nous examinerons successivement les divers organes en nous efforçant, dans la mesure du possible, de combiner, en une description d'ensemble, nos constatations personnelles avec les indications des auteurs dont nous avons pu consulter les travaux.

§ 1. *Foie.* — Au cours de la spirochétose, le foie (pl. XII ; fig. 14) est le siège de lésions dont la gravité est en général modérée, mais qui se distinguent par leur polymorphisme. C'est là une notion qui se dégage des observations de B. Dawson et W. E. Hume et qui est indispensable pour se guider au milieu des descriptions.

Schématiquement, chez les sujets qui ont succombé à la spirochétose ictérohémorragique, le parenchyme hépatique affecte deux aspects différents : dans certains cas, le foie est relativement peu lésé ; chez d'autres malades, l'architecture normale du lobule est bouleversée et les cellules sont profondément atteintes (pl. XII). En réalité, les faits ne se laissent pas classer aussi systématiquement et des transitions peuvent relier les deux types extrêmes. Néanmoins, la notion de la dualité des types hépatiques doit être admise de façon générale et elle a été confirmée par les examens subséquents de nombreux auteurs, en particulier par ceux de M. Garnier et J. Reilly, de J. W. Miller, etc.

Dans le premier cas, l'organe ne présente, à l'œil nu, aucune altération et l'examen microscopique est nécessaire pour déceler des lésions. Chez certains malades de B. Dawson et W. E. Hume, les cellules hépatiques, sans surcharge graisseuse, apparaissent « sensiblement normales » et les seules modifications appréciables consistent dans de la stase biliaire et dans l'immigration, à l'intérieur des espaces porte, de lymphocytes et de leucocytes à noyaux polymorphes (pl. XII, 2-12, 22-26; fig. 14).

Avec les sujets étudiés par M. Garnier et J. Reilly, le tableau change : il n'y a plus trace de mononucléose ni de polynucléose intratissulaires, mais les éléments anatomiques sont légèrement altérés ; le noyau, souvent volumineux, est rempli d'un suc acidophile ; le cytoplasma est hypertrophié et, dans quelques cellules, hyalin et vacuolaire ; la graisse (graisse neutre) n'est jamais abondante. Du pigment biliaire, en quantité variable suivant les régions, infiltre les lobules ; il est assez exactement localisé dans les éléments centraux qui peuvent en renfermer des proportions notables ; en s'ac-

cumulant, il dilate les canalicules intercellulaires et reproduit alors les images classiques. Par contre, la périphérie du lobule et les espaces porte sont à peu près indemnes de substances pigmentées. Enfin, les cellules étoilées sont hyperplasiées et leur noyau est volumineux ou au contraire atrophié ; elles sont fréquemment surchargées d'hémosidérine (pl. XII, 13-16). Dans le foie ainsi modifié, même quand la survie se prolonge, la réaction conjonctive est toujours très faible, à peine esquissée et limitée à quelques régions.

Passons maintenant à l'examen du second type de lésions hépatiques (H. Beitzke, M. Busch, B. Dawson et W. E. Hume, M. Garnier et J. Reilly, G. Herxheimer, J. W. Miller, A. Stokes, J. A. Ryle et W. H. Tytler, etc...) : on est alors en présence de modifications toujours importantes, parfois très graves ; cependant, ici encore, les canaux biliaires demeurent sensiblement indemnes.

De prime abord, un fait retient l'attention : l'architecture du lobule est bouleversée (pl. XII, 1) ; l'ordonnancement normal des cellules hépatiques est plus ou moins complètement effacé et celles-ci sont dissociées, séparées les unes des autres et éparses ; en outre, elles sont le siège d'altérations profondes : nécrose de coagulation fréquente ; stase biliaire plus ou moins accusée, même dans les foies gravement lésés ; dégénérescence graisseuse (H. Beitzke, G. Herxheimer) d'extension moyenne (1), mais extrêmement accusée dans quelques éléments ; pycnose des noyaux (2) et suc nucléaire colorable (pl. XII, 17-21). Les éléments lésés sont fréquemment groupés et constituent des foyers de nécrose au niveau ou au voisinage desquels s'effectuent d'assez nombreuses caryocinèses (pl. XII, 27-29) ; signalées par

(1) Au cours de la spirochétose, la dégénérescence graisseuse nous a toujours paru relativement modérée ; elle n'atteint pas, à beaucoup près, l'intensité que signalent E. Marchoux et P. L. Simond dans la fièvre jaune.

(2) Nombre d'auteurs considèrent la coexistence de deux noyaux dans une seule cellule hépatique comme une modification imputable au *Sp. icterohemorragiæ* ; en réalité, c'est là une condition normale, réalisée par nombre de Mammifères.

PLANCHE XII

Foie d'Homme spirochétosique.

1. Vue d'ensemble. L'ordonnancement normal a disparu; cellules dissociées et éparses; surcharge biliaire; dégénérescence graisseuse; infiltration cellulaire.

2-9. Cellules d'infiltration.

10-12. Cellules d'infiltration avec pigment ocre.

13-16. Cellules étoilées avec pigment ocre.

17, 18. Cellules hépatiques avec surcharge biliaire.

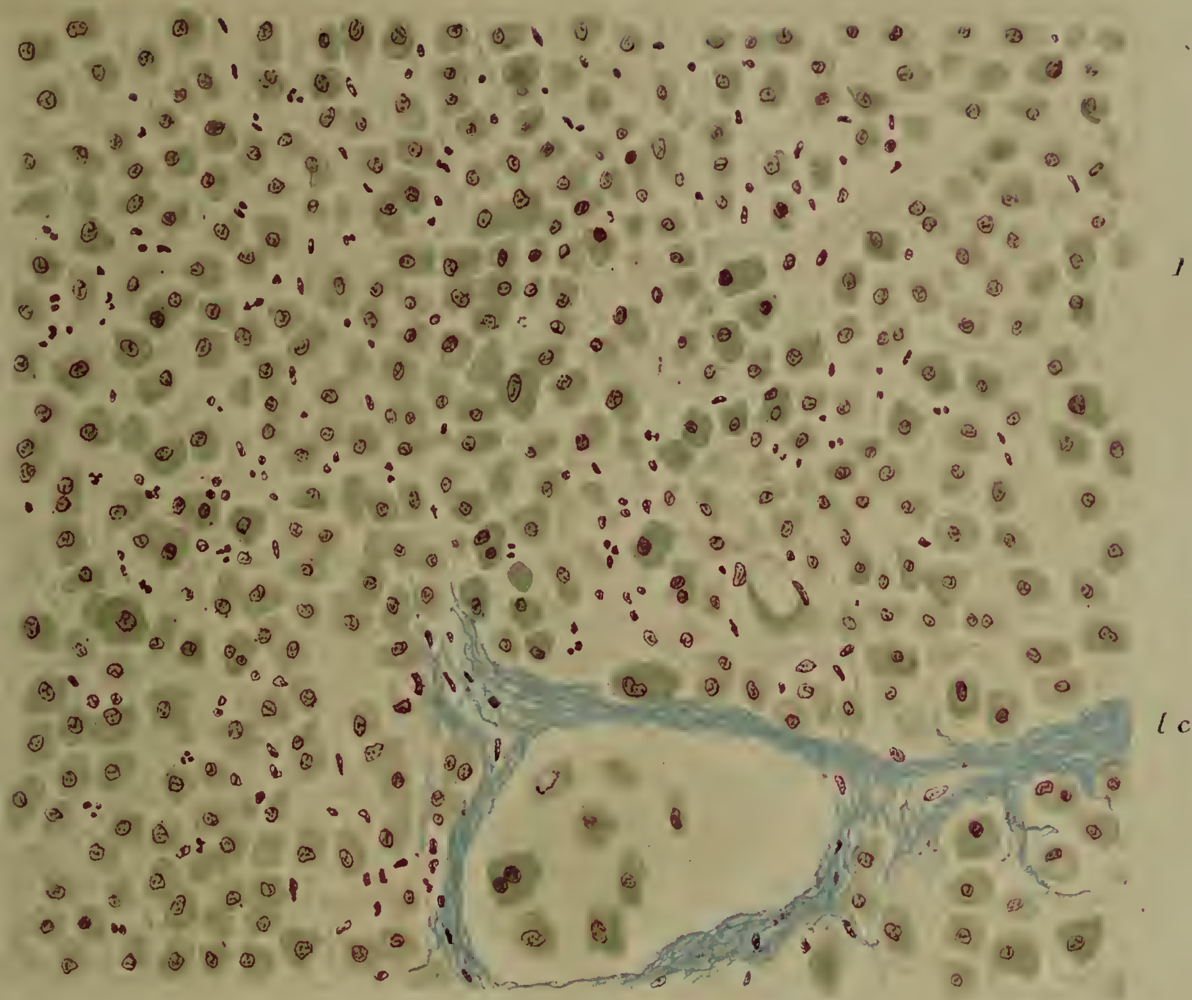
19. Cellule hépatique avec surcharges biliaire et graisseuse.

20, 21. Cellules hépatiques avec surcharge graisseuse.

22-26. Pycnose et caryolyse de leucocytes d'infiltration.

27-29. Caryocinèses de cellules hépatiques.

30, 31. Caryocinèses anormales.





C. CONSTANTIN del. lith. Imp. LAFONTAINE.



B. Dawson et W. E. Hume, par Hart, ces mitoses ont été retrouvées par la plupart des auteurs qui ont étudié l'histologie pathologique du foie; elles sont relativement abondantes, groupées par nids et s'observent sur les sujets ayant succombé aux diverses phases de la maladie, même lorsque la survie s'est prolongée pendant plusieurs semaines. Quelques caryocinèses sont atypiques (pl. XII, 30-31) et certains noyaux au repos ont des dimensions exagérées; il y aurait donc là un nouvel exemple d'aberrations nucléaires non sans analogie avec les anomalies néoplasiques, mais qui, dans le cas présent, seraient provoquées par un microorganisme infectieux nettement caractérisé; on sait, d'ailleurs, que divers Trypanosomes pathogènes, ainsi que les souches de *Tr. lewisi*, rendues pathogènes par D. Roudsky, exercent une action semblable : les noyaux des cellules hépatiques s'hypertrophient et présentent des irrégularités de forme, de l'hyperchromaticité et d'autres modifications comparables à celles qui sont réalisées dans les éléments de certaines tumeurs, en particulier dans les sarcomes.

Contrairement aux dispositions réalisées à l'état normal, les cellules hépatiques, on l'a vu, peuvent perdre contact avec les éléments voisins ; en outre des sinusoïdes préexistants, plus ou moins congestionnés, qui à l'état normal les séparent les unes des autres, il se crée de nouveaux espaces provoqués par des rétractions artificielles, par des exsudats fortement aqueux, dont il ne subsiste sur les préparations que des traces, et aussi par des éléments immigrés : petites cellules rondes, lymphocytes, leucocytes à noyaux polymorphes (seuls ou mélangés) et cellules riches en hémosidérine (pl. XII, 10-12; fig. 14). L'infiltration en question n'est pas limitée au lobule proprement dit; elle se propage au tissu conjonctif porte et a une prédilection marquée pour le pourtour des canaux biliaires; chez certains malades, son extension est assez considérable pour qu'elle représente une partie non négligeable du volume total de l'organe.

De son côté, le plasmode endothélial des sinusoïdes ne

reste pas passif; il réagit fortement, des parties s'individualisent en cellules, élaborent un volumineux cytoplasma renfermant un noyau actif et macrophagent activement; finalement de nombreux et volumineux éléments étoilés, à noyau pycnotique et à cytoplasma bourré d'hématies plus

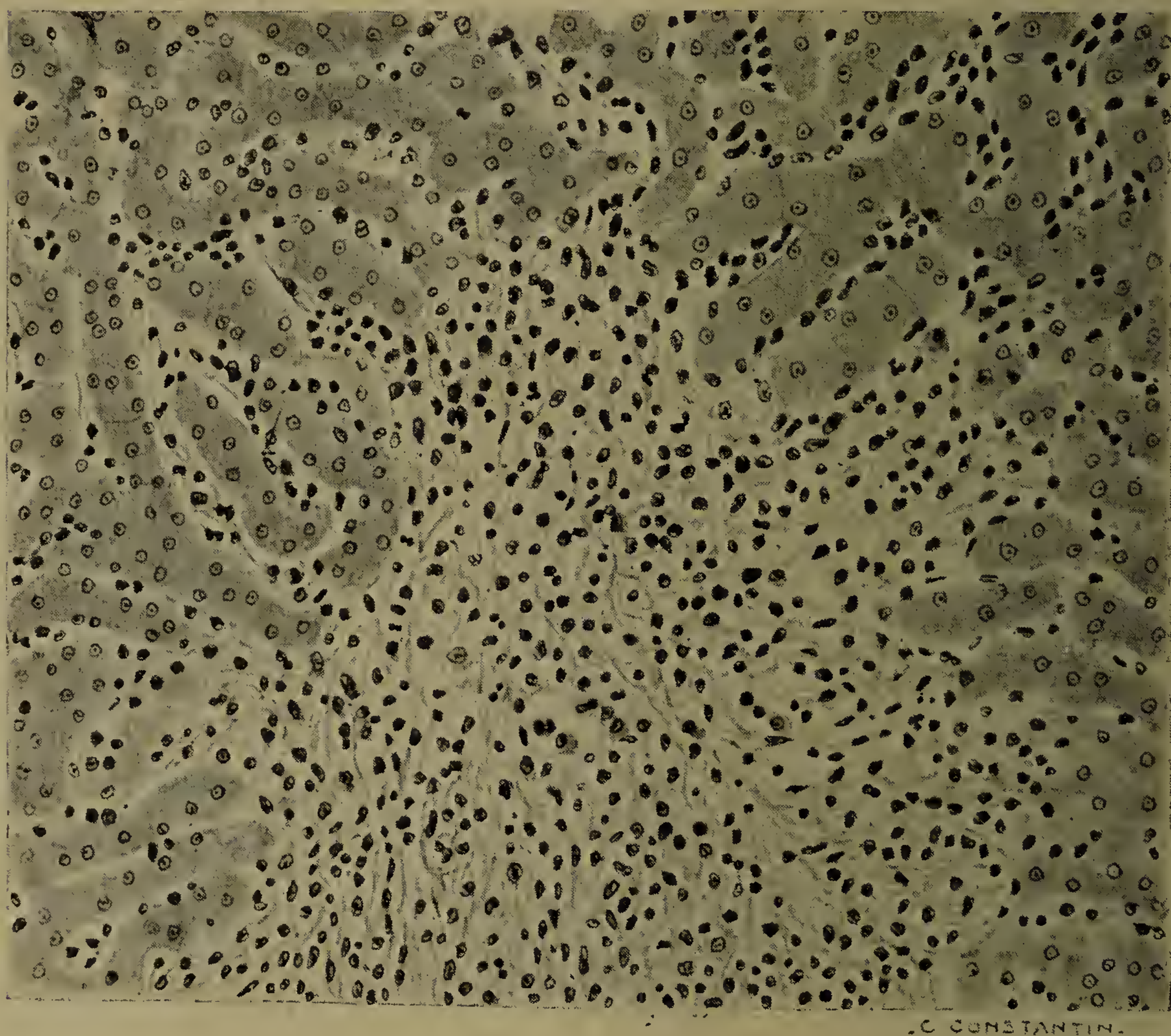


Fig. 14. — Foie de spirochétosique ayant succombé tardivement. Au centre, plage infiltrée par des cellules embryonnaires et des leucocytes. (Même malade que fig. 15.)

ou moins désintégrées, obstruent partiellement les capillaires (pl. XII, 13-16).

La réaction conjonctive est toujours peu accusée; même chez les sujets qui succombent deux à trois mois après le début de la spirochétose, elle se résume en la prolifération, aux dépens des éléments de l'espace porte, de quelques fibrilles irrégulières, qui s'insinuent entre les cellules hépatiques; les carrefours intralobulaires peuvent s'hyperplasier légèrement.

§ 2. *Reins.* — En raison des délais imposés aux nécropsies, la nature des lésions épithéliales ne saurait être précisée et, pour notre part, nous n'avons jamais recueilli de pièces suffisamment fraîches pour résoudre cette question. Néan-

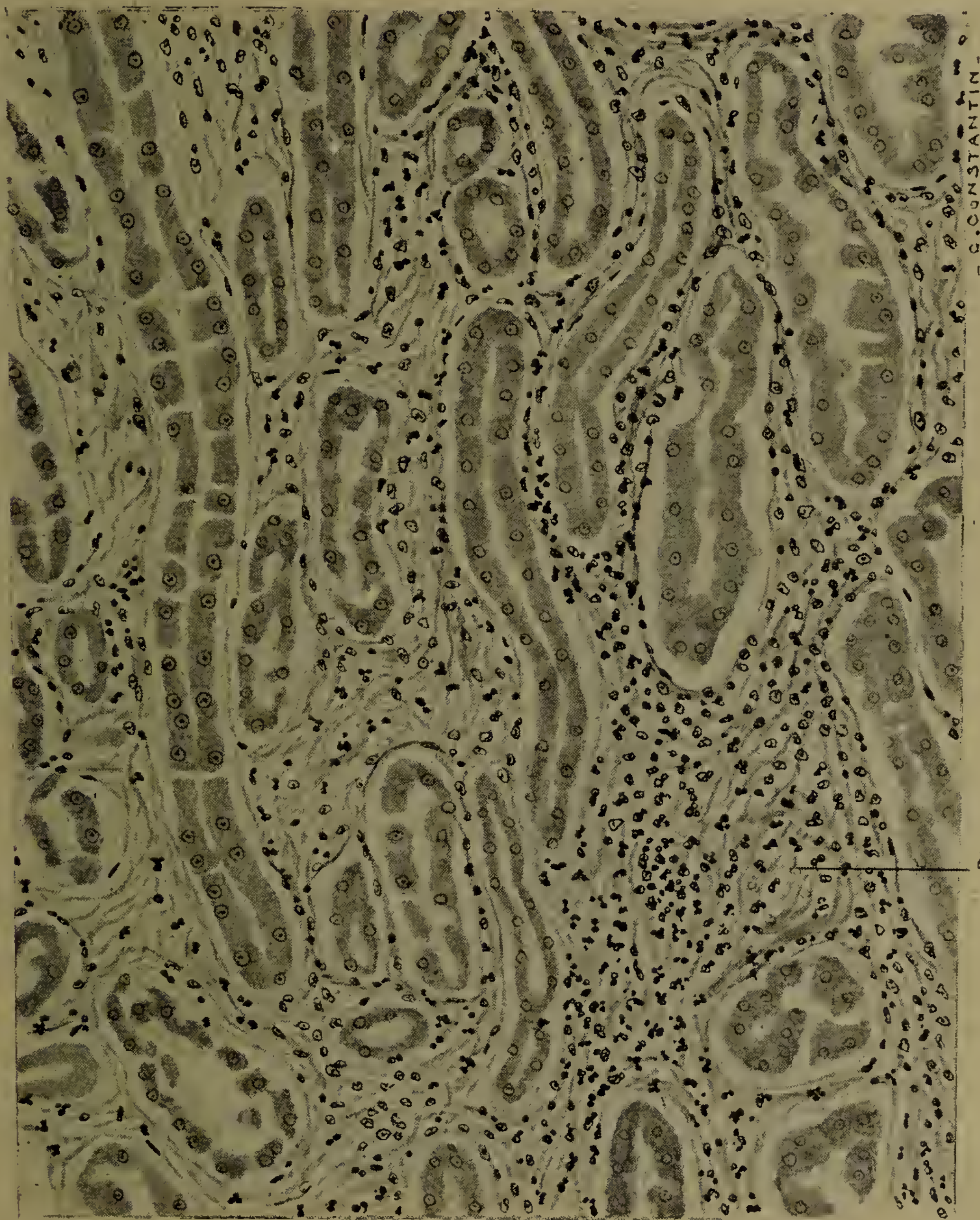


Fig. 15. — Rein de spirochétosique ayant succombé tardivement. Entre les tubes, cellules infiltrées, *i*, nombreuses. (Même malade que fig. 14.)

moins, divers histopathologistes (H. Beitzke, M. Busch, J. W. Miller, A. Stokes, J. A. Ryle et W. H. Tytler, entre autres) s'accordent pour signaler la nécrose du syncytium du tube urinipare.

En dehors de cette lésion qui pour être vraisemblable n'est cependant pas démontrée, il existe toute une série de

modifications imputables authentiquement au *Sp. ictero-hemorragiæ* et pour la production desquelles la cadavérisation et la technique ne jouent aucun rôle : tel est le cas, notamment, des cylindres qui se distinguent par leur constance, leur abondance et leurs variétés ; on les observe dans

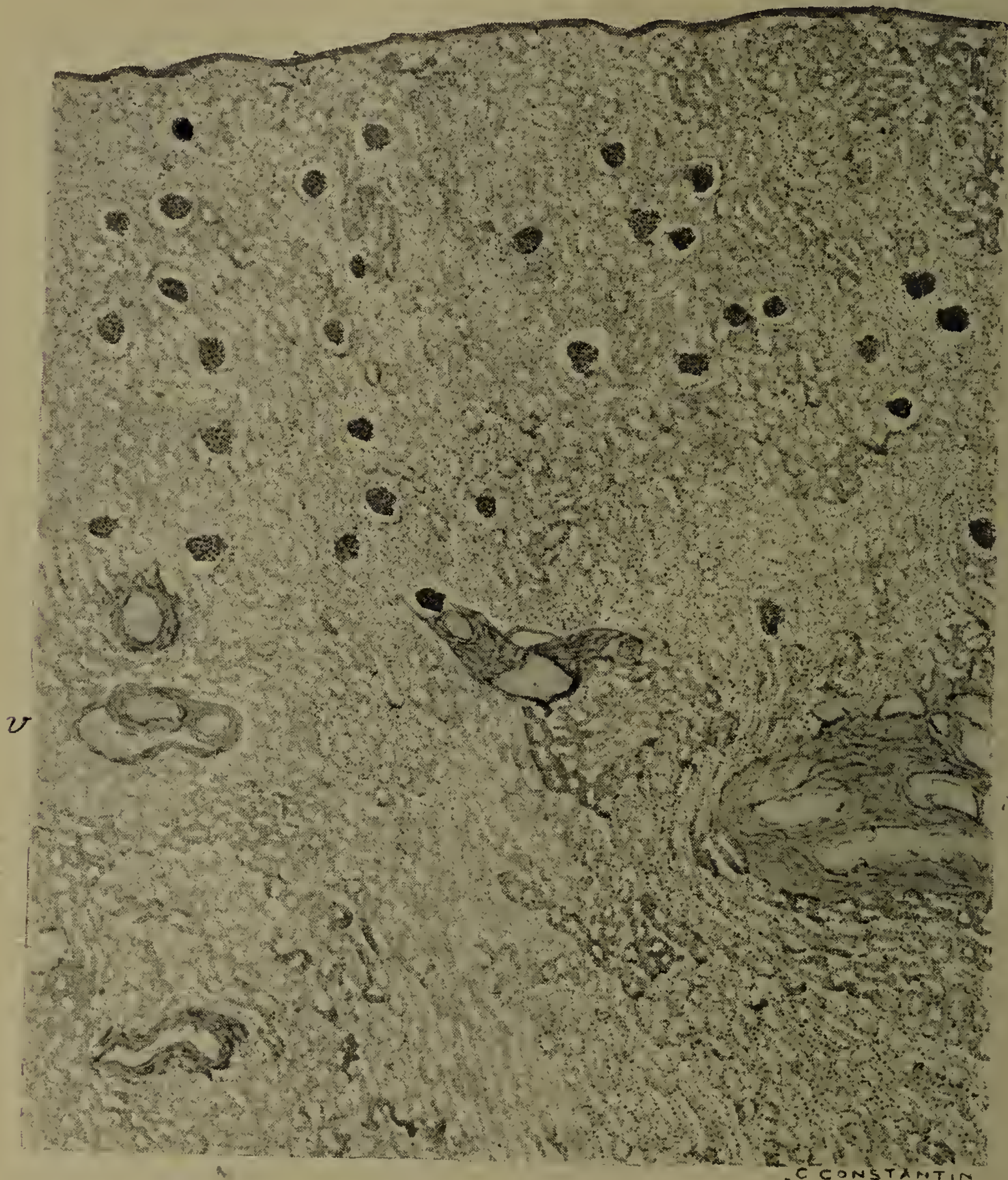


Fig. 16. — Sclérose rénale chez un spirochétosique. Réaction conjonctive accusée autour des vaisseaux, *v*.

de nombreux canalicules, à peu près à tous les niveaux, et ils y affectent les aspects les plus divers : les uns sont hyalins, d'autres sont semés de granulations soit fines, soit grosses ; certains, enfin, sont formés de leucocytes ou même d'hématies.

Les glomérules de Malpighi sont fréquemment tuméfiés

et parfois plongés dans un exsudat englobant des précipités biliaires (M. Busch); l'endothélium capsulaire prolifère et quelques cellules se desquament. Au niveau du tube contourné, le syncytium peut être frappé de dégénérescence graisseuse (M. Busch).

Le tissu interstitiel s'œdématie assez souvent, et, plus fréquemment, il s'infiltre de cellules analogues à celles du foie (fig. 14), mais encore plus abondantes (fig. 15). Au maximum de complication, H. Beitzke a observé des petites cellules rondes, des lymphocytes, des leucocytes acidophiles ainsi que des éléments à gros noyau arrondi, vésiculeux, nucléolé et à cytoplasma homogène et légèrement basophile; J. W. Miller a signalé des cellules plasmatiques.

Lorsque la survie du malade se prolonge, la réaction du stroma s'accentue (fig. 16 et 17); la sclérose (1) se développe (H. Beitzke, A. Stokes, J. A. Ryle et W. H. Tytler) et s'étend à



Fig. 17. — Sclérose rénale chez un spirochétosique ayant succombé au bout de 55 jours.

Le tissu conjonctif, *tc*, est surtout abondant au niveau de la substance médullaire.

(1) Pour le retentissement clinique de ces phénomènes, voir la note de A. Pissavy.

la substance corticale et à la substance médullaire, qui est surtout frappée ; les carrefours vasculaires sont également hyperplasiés.

Dans la substance corticale, le tissu conjonctif néoformé enserre les canalicules, spécialement les capsules, d'un manchon lamineux et, par endroits, se substitue à ceux-ci ; mais c'est au niveau des tubes collecteurs que la sclérose atteint son développement maximum ; dans certains reins, les pyramides forment un bloc fibreux parsemé de cellules embryonnaires, creusé de lacunes remplies d'hématies et percé de cavités peu nombreuses correspondant à des canalicules dont l'épithélium est profondément altéré.

Le rein du spirochétosique peut encore présenter des hémorragies ; celles-ci ne font, pour ainsi dire, presque jamais défaut, mais elles sont susceptibles des modalités les plus variables ; parfois, tout se borne à quelques suffusions légères ; dans d'autres cas, le sang s'infiltre à la fois dans les espaces intertubulaires et dans les lumières canaliculaires ; enfin, l'inondation sanguine peut s'étendre à la totalité du parenchyme et communiquer à l'organe l'aspect de la néphrite hémorragique.

Ainsi, le parenchyme rénal devient le siège de lésions multiples et extrêmement graves, mais, comme le foie, il est susceptible de régénérations partielles ; en nombre de points, on peut observer des foyers de caryocinèses.

§ 3. *Cœur.* — Les modifications du cœur sont, en général, peu marquées. On note des hémorragies sous-endocardiales ainsi que l'infiltration du myocarde par de petites cellules rondes et par des leucocytes (H. Beitzke, J. W. Miller). Chez un malade mort de collapsus cardiaque, Reinhardt a observé de la dégénérescence vacuolaire et granuleuse des fibres contractiles ; les noyaux du sarcolemme proliféraient et les éléments atteints étaient entourés par des leucocytes.

§ 4. *Appareil respiratoire.* — A la nécropsie, chez nombre de patients, les poumons sont profondément modifiés, mais

il nous semble que les lésions, en partie tout au moins, sont imputables à des complications : tel est, nous semble-t-il, le cas de la broncho-pneumonie que nous avons constatée chez plusieurs sujets ayant succombé, après plusieurs semaines de lit, aux suites de la spirochétose ictérohémorragique. Mais on retrouve, dans le poumon humain, plusieurs altérations, en tous points comparables à celles que provoque le *Sp. icterohemorragiæ* dans le même organe du Cobaye : hémorragies intra-alvéolaires et intrabronchioliques, nodules de leucocytes, processus actifs de macrophagie et, plus spécialement, d'hématophagie.

§ 5. *Système digestif.* — Les follicules, le stroma des villosités ainsi que la sous-muqueuse peuvent présenter des hémorragies discrètes ; exceptionnellement, la paroi s'œdématie (J. W. Miller).

Dans la langue, on retrouve les phénomènes d'infiltration déjà signalés : sous l'épithélium se collectent de petits éléments arrondis, très nombreux, des cellules conjonctives à cytoplasma bien développé, des cellules plasmatiques abondantes et des labrocytes. Quelques fibres musculaires subissent la dégénérescence cireuse ; il se crée ainsi de petits foyers de nécrose qui sont ultérieurement le siège de processus de régénération.

Dans quelques cas exceptionnels, le pancréas est le siège d'hémorragies et de processus inflammatoires (A. Mayer).

§ 6. *Tissu hémolymphatique.* — Les diverses localisations anatomiques de ce tissu subissent des modifications ; mais, en raison de ses adaptations toujours imprécises, l'appréciation exacte de l'action du *Sp. icterohemorragiæ* est assez malaisée.

A. *Ganglions lymphatiques.* — H. Beitzke, B. Dawson et W. E. Hume, M. Garnier et J. Reilly : prolifération des follicules, nombreux labrocytes, quelques cellules plasmatiques, leucocytes acidophiles, leucocytes à noyaux polymorphes, nombreux macrophages et hématophages.

B. *Rate.* — M. Garnier et J. Reilly, G. Lepehne, J. W. Miller : léger degré d'homogénéisation, épaississement du réticulum, cellules plasmatiques, en proportion variable, quelques leucocytes acidophiles, occasionnellement des hématies nucléées dans les sinus, hématophages nombreux, hémosidérine abondante.

C. *Moelle des os.* — La moelle des os longs, nous l'avons déjà indiqué, peut devenir partiellement rouge : l'activité érythroblastique est en général faible, la prolifération portant surtout sur les éléments de la série blanche (M. Garnier et J. Reilly).

D. *Hématophagie.* — Après avoir indiqué les diverses modifications offertes par les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle osseuse, nous insisterons sur un processus commun à ces trois tissus et constituant une des caractéristiques histologiques de la spirochétose ictérohémorragique, l'hématophagie : chez un sujet déterminé, celle-ci, à la vérité, peut ne point se manifester dans certains des organes hémolymphatiques, mais on la retrouve alors dans les autres ; jamais elle ne fait défaut et, d'une façon générale, elle constitue un mode de destruction remarquablement actif des hématies (1) au sein des diverses localisations du système myélolymphoïde.

Cytologiquement, l'hématophagie se traduit sous l'apparence de cellules, d'origines vraisemblablement multiples, ayant englobé de très nombreux globules rouges ; ces derniers se présentent naturellement à tous les stades de la digestion intracellulaire : dans certains de ces macrophages, le cytoplasma est bourré d'hématies apparemment normales ; progressivement, celles-ci se dissolvent et, finalement, elles se réduisent à de fins granules jaunâtres.

Jointe à la faible activité érythroblastique de la moelle des

(1) G. Lepehne a proposé des néologismes (*erythrorhexis, erythrolysis*) pour désigner ces processus ; ceux-ci sont superflus, le mot hématophagie suffisant amplement pour désigner des phénomènes connus de longue date.

os longs, l'hématophagie explique l'anémie dont souffrent les spirochétosiques.

§ 7. *Tissu nerveux.* — Les centres nerveux sont relativement peu touchés (J. W. Miller) : la substance blanche est piquetée de petits foyers hémorragiques et infiltrée de lymphocytes de taille diverse ; les gaines lymphatiques renferment du lipochrome. Dans l'écorce, quelques grandes cellules pyramidales sont nécrosées ; d'autres réagissent vis-à-vis des colorants comme si elles étaient calcifiées et les dendrites sont granuleux et fragmentés.

La substance grise de la moelle offre également des lésions : une proportion variable de cellules sont complètement dépourvues de corpuscules chromatiques.

Il n'est pas sans intérêt de rapprocher ces constatations histologiques de certains symptômes cliniques : au cours de la convalescence, la parole et les mouvements somatiques peuvent se ralentir et le malade souffre d'un affaissement nerveux.

En ce qui concerne les nerfs périphériques, H. Beitzke et J. W. Miller ont signalé diverses altérations : petites hémorragies dissociant les fibres, dégénérescence des gaines de myéline dans quelques faisceaux (1), infiltration inflammatoire (cellules rondes, leucocytes et cellules plasmatiques) du périnèvre et des parties centrales.

§ 8. *Yeux.* — L'histologie pathologique de l'œil a été abordée par Hertel et par Moret. Voici les faits essentiels établis par ces auteurs : hémorragies de la conjonctive, des membranes profondes (notamment uvée, rarement rétine) et, exceptionnellement, des gaines du nerf optique. L'iris et la choroïde s'infiltrent de lymphocytes, de cellules plasmatiques et de leucocytes acidophiles assez rares. Enfin, quelques malades sont atteints de kératite.

(1) Ces dégénérescences, ne l'oublions pas, peuvent s'observer sur une échelle restreinte à l'état normal.

§ 9. *Peau.* — Certains sujets présentent des hémorragies sous-cutanées, en particulier à l'intérieur des papilles dermiques (H. Beitzke) ; d'autre part, les capillaires et les artérioles s'entourent de manchons de cellules inflammatoires (Pick).

§ 10. *Muscles striés.* — D'après H. Beitzke, M. Busch et J. W. Miller, les muscles squelettiques renferment un petit nombre de fibres dégénérées (disparition de la striation, dégénérescence vacuolaire et cireuse) dont le sarcolemme prolifère et ne tarde pas à s'envelopper de cellules arrondies, petites et grandes, d'éléments pigmentés et de leucocytes ; il se produit, en outre, des hémorragies légères. Ces diverses lésions ont été constatées spécialement dans les muscles du mollet, qui, on le verra, sont le siège de myalgies symptomatiques.

§ 11. *Surrénales.* — Par suite de la rapidité avec laquelle s'altère cet organe, on ne saurait encore préciser les modifications cellulaires authentiques. Il faut se borner à signaler des hémorragies étendues à toute la glande et pouvant aboutir à l'infarctus total. D'autre part, le parenchyme surrénal réalise un nouvel exemple d'infiltration par des cellules arrondies et des leucocytes, parmi lesquels se distinguent des éléments à granulations acidophiles.

Ces diverses lésions sont, vraisemblablement, en rapport avec l'asthénie dont souffrent la plupart des malades et qui paraît s'expliquer par de l'insuffisance surrénale.

§ 12. *Remarques générales.* — Au point de vue histopathologique, les constatations effectuées par les divers auteurs et même par le même observateur, à propos des différents cas étudiés, ne se superposent pas toujours exactement ; ces divergences tiennent, en partie au moins, à ce qu'il s'agit d'une affection se traduisant par des lésions polymorphes, variant suivant la phase à laquelle se produit la mort ; c'est d'ailleurs là une condition qu'implique, *a priori*, la diversité des formes cliniques.

Néanmoins, nous avons cru devoir tracer un tableau synthétique, forcément quelque peu schématisé, des multiples lésions constatées par les nombreux médecins qui se sont occupés de la spirochétose.

Au point de vue de la pathologie comparée, un premier trait est à noter : l'analogie générale qu'on observe entre les lésions provoquées par le *Sp. icterohemorragiæ* d'une part chez le Cobaye, d'autre part, chez l'Homme ayant succombé à la forme ictérique. Dans les deux cas, le rein est profondément altéré : en dehors des modifications cellulaires toujours difficiles à apprécier sur des pièces nécropsiques, on constate une proportion élevée de cylindres hyalins ou granuleux, quelques cylindres cellulaires, des hémorragies intra- et intertubulaires, des amas de lymphocytes et de leucocytes à noyaux polymorphes ; enfin, dans l'espèce humaine, des phénomènes de sclérose interstitielle se manifestent nettement ; cette dernière condition est vraisemblablement en rapport avec la durée de la spirochétose.

Le foie est un exemple typique du polymorphisme des lésions, signalé par B. Dawson et W. E. Hume : dans certains cas, les cellules continuent à être régulièrement disposées en cordons et ne sont que peu lésées ; elles sont creusées, toutefois, de canaux intracellulaires gonflés de bile. Chez d'autres sujets, au contraire, toute trace d'ordonnancement a disparu ; les éléments hépatiques sont dissociés, disloqués ; le cytoplasma est profondément nécrosé et les noyaux fréquemment pycnotiques ; enfin, en nombre de points, les espaces laissés libres entre les cellules sont occupés par du tissu de néoformation (1). En outre, dans les pièces provenant des nécropsies en question, deux processus particuliers retiennent encore l'attention : c'est tout d'abord l'existence d'un certain nombre de caryocinèses ; ensuite, l'intensité de la réaction hématophagique.

En ce qui concerne la division indirecte, indiquée dans le

(1) Comme à la plupart des auteurs, l'épithélium des voies biliaires nous a paru sensiblement normal.

parenchyme hépatique humain, tout d'abord par B. Dawson et W. E. Hume, et par G. Herxheimer, puis par la plupart des auteurs, il est à remarquer que ce processus s'observe également dans le rein et cela aussi bien chez le Cobaye que chez l'Homme. Or, étant donnée la rareté habituelle des caryocinèses dans le foie et le rein des Mammifères adultes, le fait vaut d'être noté. C'est d'ailleurs ce qui avait frappé F. Widal et P. Abrami, dans leur étude (1908) d'un cas d'ictère grave infectieux, pour lequel, on doit porter maintenant le diagnostic rétrospectif de spirochétose ictéro-hémorragique (voir p. 10).

Au point de vue cytologique, notons, d'autre part, que la rénovation caryocinétique des cellules hépatiques et rénales, au cours de la spirochétose ictérohémorragique, ne peut pas être considérée comme exceptionnelle : diverses maladies humaines en présentent des exemples et les Invertébrés eux-mêmes peuvent être le siège du même processus : chez les *Leptynia hispanica*, parasitées par de nombreuses larves de *Chrixion*, les noyaux des cellules adipeuses entrent en mitose (R. de Sinéty) et les éléments à *Bacillus cuenoti*, disséminés dans les corps adipeux de la Blatte, offrent également des poussées de divisions indirectes (L. Mercier).

La réaction macrophagique, et plus spécialement hémato-phagique, atteint une extension et une intensité exceptionnelles au cours de la spirochétose. Les sinusoïdes du parenchyme hépatique sont obstrués par de très nombreuses et volumineuses cellules étoilées, gorgées d'hématies à divers stades de digestion et de quelques autres éléments cellulaires variés, notamment des leucocytes. Au niveau des ganglions lymphatiques, l'hématophagie est aussi active et s'y effectue dans des conditions très comparables à celles qui sont réalisées chez le Cobaye. D'autres tissus sont encore le siège de phénomènes hématophagiques plus ou moins intenses : la rate, la moelle osseuse, le poumon au niveau des hémorragies qui obstruent, chez l'Homme comme chez le Cobaye, certaines alvéoles ; enfin les surrénales, dont

une portion notable du parenchyme (substance médullaire notamment) peut être détruite et remplacée par des hématies extravasées.

En résumé, il semble que les lésions les plus graves siègent en général dans le rein, ce qui concorde avec la constatation de proportions considérables d'urée dans le sang des spirochétosiques; viendrait ensuite le foie dont les altérations, souvent profondes également, conjuguées avec celles du parenchyme rénal, caractériseraient la phase désignée par A. Chauffard sous le nom d'hépato-néphrite. D'autre part, deux processus impriment un caractère assez particulier aux lésions de la spirochétose ictérohémorragique : l'abondance des caryocinèses dans les cellules hépatiques et rénales et, plus spécialement, l'extension et l'intensité de la réaction hématophagique.

IV. — Hématologie.

§ 1. *Hématies et leucocytes.* — Les modifications du sang au cours de la spirochétose ictérohémorragique ont été étudiées par plusieurs médecins, soit fragmentairement à l'occasion des cas traités, soit systématiquement sur une série de malades. C'est ainsi que S. Costa et J. Troisier ont établi (1916) la formule leucocytaire du premier cas qu'ils diagnostiquèrent dans le secteur de Compiègne; quelques semaines plus tard, E. Renaux réussit à mettre en évidence les traits essentiels des réactions sanguines : celles-ci sont caractérisées par une diminution du nombre des globules rouges, par un abaissement de la teneur en hémoglobine, par de la myélocytose, enfin; par la lenteur de la réintégration cellulaire. L'année suivante (1917), M. Garnier et J. Reilly reprirent, sur une base plus large, l'étude de l'hématologie au cours de la spirochétose. Leurs recherches, dont nous résumons ci-après les résultats, ont porté sur 24 sujets, dont 15 présentaient la forme habituelle et 6 repro-

duisaient cliniquement l'ictère catarrhal; 3 succombèrent (1).

A. *Réactions sanguines au cours des formes moyennes de la spirochétose.* — Comme E. Renaux l'a établi, l'anémie est fréquente au cours de la spirochétose et elle est même la règle dans les formes sévères; elle peut se manifester précocement : chez tel malade, dès le quatrième jour, le nombre des hématies s'abaisse à 2.920.000 par millimètre cube; mais, en général, la déglobulisation n'acquiert son maximum d'intensité qu'au moment du déclin de l'ictère, à la fin de la reprise fébrile ; à ce moment, la moyenne oscille entre 3.800.000 et 1.800.000 par millimètre cube. Le taux de l'hémoglobine s'abaisse d'un tiers, avec une valeur globulaire légèrement supérieure à l'unité. Enfin, le sang s'enrichit d'une petite proportion d'hématies granuleuses.

Ces dernières modifications s'accompagnent cliniquement des signes suivants : la température est tombée, l'ictère n'est plus apparent qu'au niveau des conjonctives, le teint du visage est jaunâtre, les lèvres, les muqueuses labiales et gingivales sont à peines rosées.

Bien que l'anémie soit modérée (en moyenne 3 millions d'hématies par millimètre cube), la rénovation sanguine exige un laps de temps considérable ainsi que le prouvent les numérations effectuées par M. Garnier et J. Reilly chez leurs malades :

CAS	NOMBRE DE JOURS après le début de la spirochétose	NOMBRE D'HÉMATIES par millimètre cube
I	44	2.350.000
	69	2.250.000
II	31	3.370.000
	58	3.280.000
III	24	3.180.000
	38	3.180.000

Bien souvent, les malades quittent l'hôpital pour partir en convalescence, avant que se soient manifestés des signes

(1) Dans un mémoire, publié en 1918, C. Klieneberger, qui ne cite aucun de ses prédécesseurs, aboutit à des conclusions analogues.

de rédintégration ; mais, au bout de 3-4 mois, l'état normal est enfin rétabli.

La leucocytose ne fait jamais défaut et elle coïncide avec la période fébrile initiale; elle est modérée et oscille entre 10.000-15.000 globules par millimètre cube ; sa formule est très variable; elle est caractérisée par la disparition des acidophiles et, suivant les cas, soit par de la polynucléose, soit par de la myélocytose. Nous transcrivons, ci-dessous, les résultats de deux examens pratiqués par M. Garnier et J. Reilly :

Polynucléose chez un spirochétosique présentant, depuis quatre jours, un ictère intense :

Polymorphes amphophiles	86
Grands et moyens lymphocytes	10
Formes de transition	2
Lymphocytes (petits)	2

Myélocytose chez un spirochétosique au premier jour de l'ictère :

Polymorphes amphophiles	57
Polymorphes acidophiles	3
Lymphocytes moyens	8
Formes de transition	2
Petits lymphocytes	7
Myélocytes amphophiles	4
Cellules d'irritation	19
Myélocytes acidophiles	1 p. 300

Il est à noter que, loin de caractériser une forme sévère, la myélocytose fait présager une convalescence prochaine.

Dès que la courbe thermique s'abaisse, la leucocytose diminue, mais lors de la reprise fébrile, elle s'élève de nouveau suivant une formule que caractérise le tableau ci-dessous :

Polymorphes amphophiles	84
Labrocytes	1
Polymorphes acidophiles	0,5
Lymphocytes moyens	7
Formes de transition	1
Lymphocytes petits	4
Myélocytes amphophiles	1,5
Myélocytes orthobasophiles	1

Après le retour définitif à la température normale, l'équilibre leucocytaire se rétablit, la réaction myéloïde s'atténue, mais la mononucléose s'accroît et les acidophiles réapparaissent en légère augmentation. Chez un malade de M. Garnier et J. Reilly, 3 mois après la guérison, la formule était la suivante :

Polymorphes amphophiles	57
Polymorphes acidophiles	5
Lymphocytes moyens	17
Formes de transition	1
Lymphocytes petits	15
Myélocytes amphophiles	3
Myélocytes basophiles	2

B. *Réactions sanguines au cours des formes légères de la spirochétose.* — L'anémie peut s'observer dans quelques cas ; chez certains malades de M. Garnier et J. Reilly, le nombre des hématies s'abaissait même à 3.320.000 par millimètre cube. Quant à la leucocytose, qui n'est pas constante, elle disparaît rapidement, mais la formule est modifiée par la persistance de quelques myélocytes et par l'augmentation légère des lymphocytes et des acidophiles.

C. *Réactions sanguines au cours des formes mortelles de la spirochétose.* — Des trois sujets de M. Garnier et J. Reilly, l'un mourut au 10e jour, le second au 20e jour, le dernier au 35e jour de la maladie ; tous présentaient de la leucocytose, une polynucléose considérable et une anémie intense.

Chez le troisième patient, au trente-troisième jour de l'affection, c'est-à-dire deux jours avant la mort, le nombre des hématies s'était abaissé à 1.240.000 par millimètre cube ; la leucocytose atteignait 19.500 et la formule leucocytaire était la suivante :

Polymorphes amphophiles	97
Lymphocytes	1
Myélocytes amphophiles	2

Les formes graves sont donc caractérisées par une polynucléose considérable, coïncidant avec l'apparition de quelques myélocytes.

Envisagées comparativement chez l'Homme et le Cobaye, les réactions sanguines, ainsi que l'a montré J. Bablet, ne sont pas sans présenter des analogies : pour les deux types, la déglobulisation est précoce ; chez le Cobaye, elle est nette 24 heures après l'inoculation, s'accuse vers le quatrième jour et persiste jusqu'à la mort ; dans l'espèce humaine, E. Renaux note la fréquence de l'urémie et la lenteur de la rénovation sanguine ; M. Garnier et J. Reilly ont ensuite précisé la marche constante et progressive de la déglobulisation dans les formes moyennes et graves.

Dans aucun cas, on n'observe d'hématies nucléées dans le sang circulant. Notons, toutefois, que les ganglions lymphatiques d'un Cobaye spirochétosique renfermaient d'assez nombreux érythroblastes (1) et que les sinus spléniques de l'Homme peuvent occasionnellement abriter quelques-uns de ces éléments.

En ce qui concerne les réactions leucocytaires, les analogies ne sont pas moins frappantes : les différences qu'on peut observer ne sont que quantitatives et, chez les deux espèces zoologiques, il se produit de la leucocytose et de la myélocytose en même temps que de nombreuses cellules d'irritation apparaissent dans le torrent circulatoire (2).

§ 2. *Coagulation.* — Cette question a été l'objet d'intéressantes recherches de la part de notre confrère Ph. Pagniez. Nous lui empruntons les indications suivantes :

« Chez les malades qui présentent des épistaxis, et même chez ceux qui n'en présentent pas, mais qui sont atteints de formes sévères de spirochétose, les troubles de la coagulation, d'après examen de douze malades, sont constants. Ils peuvent se traduire par un retard plus ou moins marqué de

(1) Pour la destruction des hématies, voir histologie pathologique, p. 162, ainsi que physiologie pathologique, p. 173.

(2) Rappelons que, d'après L. Launoy et M. Lévy-Bruhl, l'infection de la Poule par le *Sp. gallinarum* détermine une anémie très rapide et très marquée, le nombre des hématies pouvant baisser de moitié en cinq jours.

la coagulation, celle-ci demandant jusqu'à vingt minutes pour s'effectuer ; ils se traduisent surtout par la diminution ou la disparition complète de la rétractilité du caillot sanguin (1).

Le trouble de la rétractilité est commandé par une énorme diminution du nombre des plaquettes sanguines, qui peut tomber à des chiffres de 10.000 et au-dessous par millimètre cube (au lieu de la normale, 200.000).

La diminution des plaquettes et l'irrétractilité du caillot qui en est la conséquence ne paraissent pas sous la dépendance de l'ictère. En effet, ces troubles ne durent que quelques jours ; ils disparaissent alors que l'ictère est encore très accentué et ils apparaissent avant la cholémie, ainsi que j'ai pu le constater chez un malade qui était arrivé dans mon service à la période préictérique avec de la fièvre, des symptômes généraux et un syndrome méningé.

L'action du Spirochète, ou de ses produits, sur les plaquettes est élective, car ni les leucocytes, ni les globules rouges ne présentent à la période de début de diminution de nombre. Il y a là un véritable signe sanguin qui, quand il est constaté à la période préictérique, c'est-à-dire à un moment où le diagnostic est absolument hésitant, peut avoir son intérêt.

D'autre part, le fait vient une fois de plus mettre en évidence le rôle capital des plaquettes dans la coagulation du sang et l'importance de leur altération comme facteur de processus hémorragique. »

A leur tour, M. Garnier et J. Reilly (19) ont repris l'étude de la coagulation au cours de la spirochétose ictérohémorragique ; ils n'ont pas retrouvé l'absence ou la diminution de la rétractilité du caillot, observé par Ph. Pagniez, au début de la maladie, dès la période précritique ; ils attribuent ces résultats discordants au fait que leurs examens ont été effec-

---

(1) Bien entendu, ces troubles n'ont de valeur que s'ils sont constatés en employant des tubes récemment flambés au rouge. C'est là une condition essentielle pour toute étude de la rétractilité.

tués « tardivement et avec une technique différente ». D'autre part, ils estiment que les troubles de la coagulation, d'ailleurs peu accusés, affectent le type plasmatique de A. Gilbert et P.-E. Weil : début de sédimentation, gélification du plasma et formation d'un caillot blanchâtre coiffant le caillot cruorique inférieur. Cette perturbation peut affecter tous les degrés; elle apparaît dès les premiers jours de l'ictère ou, de préférence, lors de la recrudescence fébrile et persiste pendant toute la convalescence.

§ 3. *Résistance globulaire.* — La résistance des hématies au cours de la spirochétose ictérohémorragique a été évaluée par nombre de médecins à propos des divers cas traités; elle a été étudiée systématiquement par M. Garnier et J. Reilly : A. *spirochétose à syndrome d'ictère catarrhal.* — Au début de l'ictère et pendant toute la période d'état, la résistance à l'eau physiologique est augmentée, c'est le contraire pour la saponine ; B. *spirochétose à syndrome d'ictère à recrudescence fébrile.* — D'abord normale, la résistance à l'eau physiologique augmente dès que l'ictère s'accuse ; pendant la première apyrexie, elle revient au taux habituel pour décroître lors de la défervescence définitive; au moment du départ en convalescence, le malade présente encore un certain degré de fragilité globulaire. Vis-à-vis de la saponine, les variations de la résistance des hématies suivent une marche inverse.

V. — Physiologie pathologique.

L'infection de l'Homme par le *Sp. icterohemorragiæ* évolue dans des conditions spéciales dont plusieurs ont été déjà étudiées précédemment et que nous résumerons ici très brièvement.

Après une phase septicémique initiale occupant le premier septénaire, le parasite envahit divers parenchymes où il se multiplie avec une abondance extrême; une quinzaine de

jours après le début de la maladie, un certain nombre de microorganismes émigrent, par l'intermédiaire de l'urine (spirochéturie), dans le milieu ambiant.

Dès que le Spirochète d'Inada et Ido commence à pulluler, il provoque une série de perturbations fonctionnelles dont les unes sont plus spécialement du ressort de la sémiologie, les autres du domaine de la physiologie pathologique : fièvre oscillant entre 38°-40°, abattement, myalgies, ostéalgies, réactions méningées, ictère, hémorragies, insuffisance rénale, troubles sanguins; enfin, la mort peut survenir dans un certain nombre de cas.

Un des traits les plus caractéristiques, au point de vue physiologique, de la spirochétose ictérohémorragique consiste dans l'allure cyclique de la température, les reprises fébriles coïncidant parfois avec une spirochéturie marquée ; celle-ci est vraisemblablement précédée par une pullulation intratissulaire (rein notamment) des parasites.

En ce qui concerne le mécanisme de production des troubles organiques, l'action du *Sp. icterohemorragiæ* est assez difficile à concevoir : comme jusqu'ici aucune exotoxine n'a pu être mise en évidence dans les cultures, même dans les cultures virulentes, on est conduit à attribuer le pouvoir pathogène de ce microorganisme à sa substance propre, qui serait mise en liberté et déversée, au contact des éléments anatomiques, en quantité non négligeable par suite de l'intense destruction de Spirochètes qui s'effectue, au sein de l'organisme, à certaines phases de la maladie.

§ 1. *Virulence des tissus et humeurs.* — A propos de la répartition tissulaire du *Sp. icterohemorragiæ* (p. 142), nous avons fourni des indications suffisantes pour se rendre compte de la virulence du sang, du liquide céphalo-rachidien et des divers organes. Il nous reste à examiner, à ce point de vue spécial, l'urine.

L'élimination des Spirochètes par le rein a été signalée tout d'abord par Y. Ido, R. Hoki et H. Ito ; nous avons montré le parti qu'on en peut tirer au point de vue du diagnostic

clinique; à notre suite, P. Clément et N. Fiessinger ont réglé minutieusement la technique convenable pour déceler la spirochéturie dans la pratique médicale (p. 22 et 244). Depuis, tous les médecins qui ont soigné des ictériques ont fourni leur contribution à cette question; M. Garnier et J. Reilly, notamment, en ont fait une étude systématique qui nous servira de guide. Schématiquement (les exceptions ne sont pas rares) (1), la spirochéturie succède à la spirochétémie, c'est-à-dire que les parasites commencent à être éliminés après le premier septénaire (8-10 jours après le début de la maladie); au début, ils sont fort peu nombreux et il est exceptionnel de les déceler sur les frottis; leur abondance augmente progressivement et le maximum s'observe du 15e au 23e jour : les inoculations pratiquées à ce moment transmettent assez fréquemment l'infection au Cobaye. Lors de la reprise fébrile, on peut noter une recrudescence de la spirochéturie. Pourtant, les deux phénomènes ne se superposent pas exactement et nous avons pratiqué des inoculations positives plusieurs jours avant la réascension thermique. Cependant, observent M. Garnier et J. Reilly (18), c'est, en général, au moment « où la température s'élève à nouveau que le parasite est rencontré; parfois, c'est seulement après plusieurs jours de fièvre, ou même au moment de la deuxième défervescence ; dans d'autres cas, et en particulier quand la recrudescence est retardée, c'est pendant l'apyrexie intercalaire.

Dans la plupart des cas, l'ictère n'est pas disparu au moment où le parasite peut être décelé; l'urine contient encore des pigments biliaires et de l'urobiline, mais souvent la réaction de Hay est négative et les sels biliaires font

(1) Nombre d'auteurs précisent en jours la durée des différents phénomènes qui se produisent au cours de la spirochétose ictérohémorragique. Les processus biologiques ne se laissent pas enfermer dans des limites aussi arbitraires et les données numériques ne peuvent prétendre à autre chose qu'à constituer une sorte de cadre. On a déjà pu constater combien les exceptions sont nombreuses; les pages qui suivent en fourniront de nouveaux exemples.

défaut. Comme nous l'avons montré, en effet, la cholalurie cesse en général au moment de la reprise fébrile, c'est-à-dire précisément au moment où le Spirochète peut être caractérisé dans l'urine. Pourtant, cette règle n'est pas absolue ; on peut trouver le parasite dans l'urine alors que la réaction de Hay, tout en étant diminuée d'intensité, est encore positive ; dans ces cas d'ailleurs, le nombre des parasites est toujours limité ; les éliminations massives ne se voient que dans les urines ne renfermant pas de sels biliaires.....

L'élimination du parasite suit, dans tous les cas, une marche à peu près identique : au début et parfois pendant plusieurs jours de suite, on ne trouve que quelques éléments isolés, souvent inclus dans les cylindres urinaires ; puis, les Spirochètes apparaissent très nombreux sur la préparation, formant en certains points de véritables amas. Cette phase d'élimination massive est souvent la première reconnue, les quelques éléments de la période précédente passant facilement inaperçus. Elle peut se montrer plus ou moins tôt : nous l'avons notée du 15[e] au 26[e] jour suivant les cas ; elle dure en général un à deux jours. A ce moment, les amas microbiens forment presque les seules figures que l'on rencontre sur les lames. Puis les parasites deviennent moins nombreux ; ils ne sont plus éliminés qu'à l'état d'individus isolés, perdus au milieu des cylindres et des cellules épithéliales qui encombrent la préparation. Finalement, ils disparaissent, alors que la desquamation cellulaire continue.

La durée de l'élimination varie en moyenne de 5 à 10 jours ; nous l'avons vue se prolonger dans certains cas 15, 18 et même 23 jours. Pendant cette période, l'élimination n'est pas continue ; l'examen, après avoir été positif un jour, devient négatif le lendemain, tandis que le surlendemain la recherche est à nouveau fructueuse. C'est surtout au début et à la fin de l'élimination que ces intermittences sont constatées.

Au lieu d'être allongée, la durée peut au contraire se

trouver anormalement raccourcie ; c'est ainsi que, dans un cas, nous ne l'avons observée que pendant trois jours et dans un autre un jour seulement, le 20e de la maladie : tous les examens faits avant cette date avaient été négatifs et tous ceux pratiqués postérieurement le restèrent également, et pourtant le Spirochète était bien en cause puisque M. Pettit put déterminer avec le sérum de ce malade, prélevé au 12e jour, l'agglutination au 1/500 d'une culture typique ; d'ailleurs, la symptomatologie était celle habituelle de la spirochétose, mais l'ictère étant resté intense et la cholalémie ayant persisté longtemps, la reprise fébrile n'avait été qu'ébauchée ».

Le mécanisme de l'élimination est obscur ; les examens microscopiques du rein permettent bien de repérer les divers stades de l'émigration (vaisseaux, carrefours intertubulaires, puis syncytium du tube urinaire, enfin lumière canaliculaire), mais le mode de progression dans l'épaisseur des tissus nous échappe complètement.

Enfin, signalons qu'à partir du moment où l'organisme infecté élabore des immunisines, les Spirochètes véhiculés par l'urine présentent des altérations, dont certaines se rapprochent de celles réalisées dans les cultures anciennes (voir p. 38).

§ 2. *Modifications cytologiques, en particulier du liquide céphalo-rachidien.* — La plupart des lésions cellulaires ont été déjà étudiées dans les pages consacrées à l'hématologie (p. 167), à l'anatomie (p. 148) et à l'histologie (p. 151) pathologiques.

En outre des modifications régressives, on observe des caryocinèses, de la prolifération leucocytaire aboutissant à l'infiltration intratissulaire, enfin des anomalies dans la formule cytologique des humeurs. En ce qui concerne le sang, nous avons observé de la déglobulisation, de la leucocytose, de la myélocytose et des troubles de la coagulation avec raréfaction des globulins.

Le liquide céphalo-rachidien réagit également, ainsi que

l'ont établi S. Costa et J. Troisier (3) dans des recherches que nous leur empruntons : « L'hypertension est de règle : le liquide sort en jet ou en gouttes pressées. Il est assez habituellement teinté en jaune, au moins dans les cas où l'ictère est très foncé. Il contient parfois, en suspension, des flocons fibrineux. Mais, le plus souvent, il est clair.

Le culot obtenu par centrifugation est généralement peu abondant.

Dans la forme méningée, la réaction leucocytaire est intense : le nombre des éléments peut atteindre et dépasser exceptionnellement 400 par millimètre cube.

La formule varie avec la forme ou la période de la maladie.

Dans la forme méningée, la polynucléose est prédominante : le nombre des polynucléaires va de 70 à 90 °/₀. Dans les formes communes, polynucléaires, mononucléaires et lymphocytes peuvent se trouver en nombre égal. Parfois même la formule est lymphocytaire d'emblée. Elle le devient toujours au cours de l'évolution favorable de la maladie. Cependant les polynucléaires peuvent réapparaître momentanément au cours de la rechute.

L'analyse chimique décèle, en général, une hyperalbuminose dépassant rarement 0,60 à 0,70.

Le taux des chlorures est habituellement abaissé et oscille autour de 6,80. Il peut exceptionnellement s'élever en cas de rétention chlorurée.

On note peu de modification du taux de la glycose. Cependant il y a tendance générale à l'augmentation et, dans un cas sévère, nous avons trouvé le chiffre de 2 grammes.

Les variations les plus intéressantes sont celles qui concernent l'urée. L'augmentation est à peu près constante, elle peut atteindre parfois les chiffres élevés et dépasser 4 grammes; elle oscille généralement autour de 1 gramme.

Hypertension, limpidité habituelle, coloration jaune inconstante, polynucléose prédominante évoluant vers la lymphocytose ou mononucléose d'emblée, hyperalbuminose,

diminution des chlorures, glycosie normale ou en excès, et surtout augmentation notable de l'urée, voilà en somme les caractères généraux du liquide céphalo-rachidien dans la spirochétose ictérohémorragique. »

§ 3. *Insuffisances rénale et hépatique.* — A. Les graves altérations structurales dont le rein est le siège au cours de la spirochétose ictérohémorragique entraînent une insuffisance de la dépuration urinaire, pouvant, au cours de la convalescence, se traduire extérieurement par des œdèmes aux malléoles et aux lombes.

Très peu de temps après le début de la maladie, l'excrétion urinaire devient moins abondante : l'oligurie (50-100 cm^3) est de règle; l'anurie s'observe dans les cas très graves. Le premier septénaire écoulé, il se produit une débâcle urinaire : la sécrétion augmente considérablement, le volume pouvant atteindre journellement 2, 3, parfois 6 litres.

Dès le début de l'affection, l'albuminurie fait son apparition chez la plupart des spirochétosiques ; sa quantité oscille entre quelques centigrammes et plusieurs grammes (2-3) par jour; au moment de la crise urinaire, elle s'atténue. Sa durée est variable ; elle peut, chez certains sujets, persister pendant la convalescence.

Presque toujours, les urines sont fortement colorées ; elles renferment des pigments, de la bilirubine et des sels biliaires. Mais cette règle comporte des exceptions : N. Fiessinger et E. Leroy ont étudié un cas, où, malgré l'intensité de l'ictère, la réaction de Grimbert ne décelait aucun pigment biliaire, tandis que l'urobiline et les sels biliaires étaient abondants. Chez deux autres malades, les mêmes auteurs n'ont trouvé que de la bilirubine et de l'urobiline sans sels biliaires, « comme s'il s'était fait une dissociation » dans l'excrétion. Ces faits prouvent que le syndrome urinaire est, lui aussi, sujet à des variantes. D'autre part, la coloration des urines (P. Merklen, M. Garnier) n'est pas en rapport avec la coloration des téguments. « Peut-

être s'agit-il là d'un trouble de sécrétion rénale » (J. Castaigne et N. Fiessinger).

L'élimination de l'urée est soumise à des fluctuations étendues. Antérieurement à l'apparition de la jaunisse, il peut se produire une azoturie préictérique (A. Lemierre, P. Merklen et Ch. Lioust), qui s'atténue assez rapidement et fait place à l'hypoazoturie (1).

B. Chez deux de leurs malades atteints de spirochétose ictérohémorragique, N. Fiessinger et P. Clément ont étudié l'élimination glycuronurique (2) après ingestion de 0 gr. 50 de camphre; la glycuronurie ne se produisit pas au 4e jour pour le premier sujet, ni au 7e et au 17e jour pour le second; elle reparut au 17e jour chez le premier malade, au 35e jour chez le second. L'absence de glycuronurie témoigne d'une insuffisance hépatique; elle est vraisemblablement en rapport avec l'hépatite; elle n'a pas été encore observée dans les formes graves de la spirochétose, mais il est probable que l'insuffisance glycuronique s'y manifeste également.

C. Chez la plupart de leurs malades, alors que l'ictère est pleinement développé, que l'urine est fortement ictérique, Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy (2) ont constaté la réaction suivante : « Si dans un tube contenant

---

(1) Au moment de la débâcle urinaire, A. Valassopoulo signale de l'hyperazoturie, 15-30-40-70 grammes.

(2) On sait que l'acide glycuronurique est un dérivé du glycose; il est éliminé normalement dans toutes les urines, particulièrement après les repas; mais cette excrétion normale est sujette à certaines variations : elle peut disparaître à jeun (N. Fiessinger et R. Clogne). Aussi, pour juger de cette élimination, est-il préférable d'accentuer son intensité par l'ingestion de 0 gr. 50 de camphre (méthode de H. Roger). Le camphre s'élimine dans les urines à l'état combiné avec de l'acide glycuronurique; cette combinaison se produit aux dépens du glycose hépatique; toute insuffisance hépatique s'accompagnant d'une insuffisance glycogénique a pour conséquence l'absence de glycuronurie provoquée; H. Roger et Chiray ont insisté sur l'importance des renseignements fournis par ce moyen d'exploration au cours des affections du foie.

Comme technique, N. Fiessinger et P. Clément ont utilisé celle de L. Grimbert et Bernier.

quelques centimètres cubes d'urine, on verse une à deux gouttes d'acide acétique et qu'on chauffe comme pour la recherche classique de l'albumine, on voit dans la partie acidifiée l'urine devenir d'une couleur verte qui peut être très intense. Cette réaction, qui se produit également à froid, mais alors plus lentement, nous avait paru très spéciale. D'après l'opinion de M. Villa, de M. Grimbert, que nous remercions d'avoir bien voulu nous donner un avis autorisé, il s'agit là d'un phénomène dû à un état d'instabilité spéciale du pigment de ces urines, qui subit l'oxydation beaucoup plus facilement que les pigments habituellement rencontrés dans les urines ictériques.

S'agit-il là d'une réaction spéciale à l'ictère de la spirochétose? De plus amples recherches, et surtout des recherches comparatives que nous n'avons pas eu l'occasion de faire, permettront seules de le dire. En tout cas, il s'agit d'une réaction presque constante chez ces malades à un moment de leur ictère, moment qui se place surtout entre le 5e et le 8e jour de l'ictère. Après avoir persisté quelques jours, la réaction disparaît ordinairement, bien que l'urine contienne encore de grandes quantités de pigments ».

D. Au point de vue morphologique, nous signalerons la présence fréquente de cellules diverses, d'hématies et de cylindres souvent colorés en jaune et de toutes variétés ; ces derniers s'accompagnent d'albuminurie.

§ 4. *Surcharge uréique du sang et du liquide céphalo-rachidien.* — L'imperfection de la dépuration urinaire retentit profondément sur le sang et sur le liquide céphalo-rachidien, qui se surchargent d'urée (S. Costa, H. Pecker et J. Troisier, M. Garnier et C. Gerber, P. Merklen et Ch. Lioust).

A. *Sang.* — L'abondance de la sécrétion urinaire, nous l'avons vu, varie considérablement : le taux de l'azotémie offre des modifications corrélatives qui ont fait l'objet d'études de M. Garnier et C. Gerber (1), que nous reproduisons : « Pour préciser l'état de la fonction rénale, au cours de l'ictère infectieux primitif, nous avons pratiqué chez

23 sujets différents le dosage de l'urée dans le sang à plusieurs reprises, pendant l'évolution de la maladie, et déterminé dans beaucoup de cas la constante uréo-sécrétoire d'Ambard.

Dans les cas très graves, l'oligurie et même l'anurie absolue fournissent déjà la preuve de la fermeture du rein. Le taux de l'urée sanguine monte jusqu'au moment de la mort et atteint des chiffres exceptionnellement élevés. C'est ainsi que nous l'avons vu monter chez un sujet à 5 gr. 02 le jour de la mort ; chez un autre qui résista jusqu'au 9e jour, émettant seulement 50 à 100 cm^3 d'urine par nycthémère, nous avons relevé les chiffres surprenants de 6 gr. 7, 8 grammes et même 9 gr. 2. Le pronostic d'ailleurs n'est pas lié au chiffre absolu de l'urée sanguine ; nous avons vu des malades guérir après avoir présenté 5 gr. 50 et même 5 gr. 93 d'urée au litre de sérum ; d'autres, au contraire, ont succombé n'ayant seulement que 2 gr. 87 et 3 gr. 23 d'urée au litre ; il est vrai que la constante d'Ambard, qui put être évaluée dans ce dernier cas, atteignait le chiffre considérable de 1,87.

Le taux de l'urée sanguine se maintient parfois très élevé pendant plusieurs jours ; ainsi chez un homme de 40 ans, il était de 2 gr. 40 au premier jour de l'ictère, 7e jour de maladie ; il passa à 3 gr. 60 le 3e jour, à 5 gr. 03 le 6e, à 5 gr. 64 le 8e et à 5 gr. 93 le 9e ; il descendit ensuite à 3 gr. 29 le 13e, 1 gr. 65 le 17e et 0 gr. 61 le 20e. Bien que la débâcle urinaire ait commencé dès le 8e jour, on voit avec quelle lenteur le chiffre de l'urée sanguine revient à la normale.

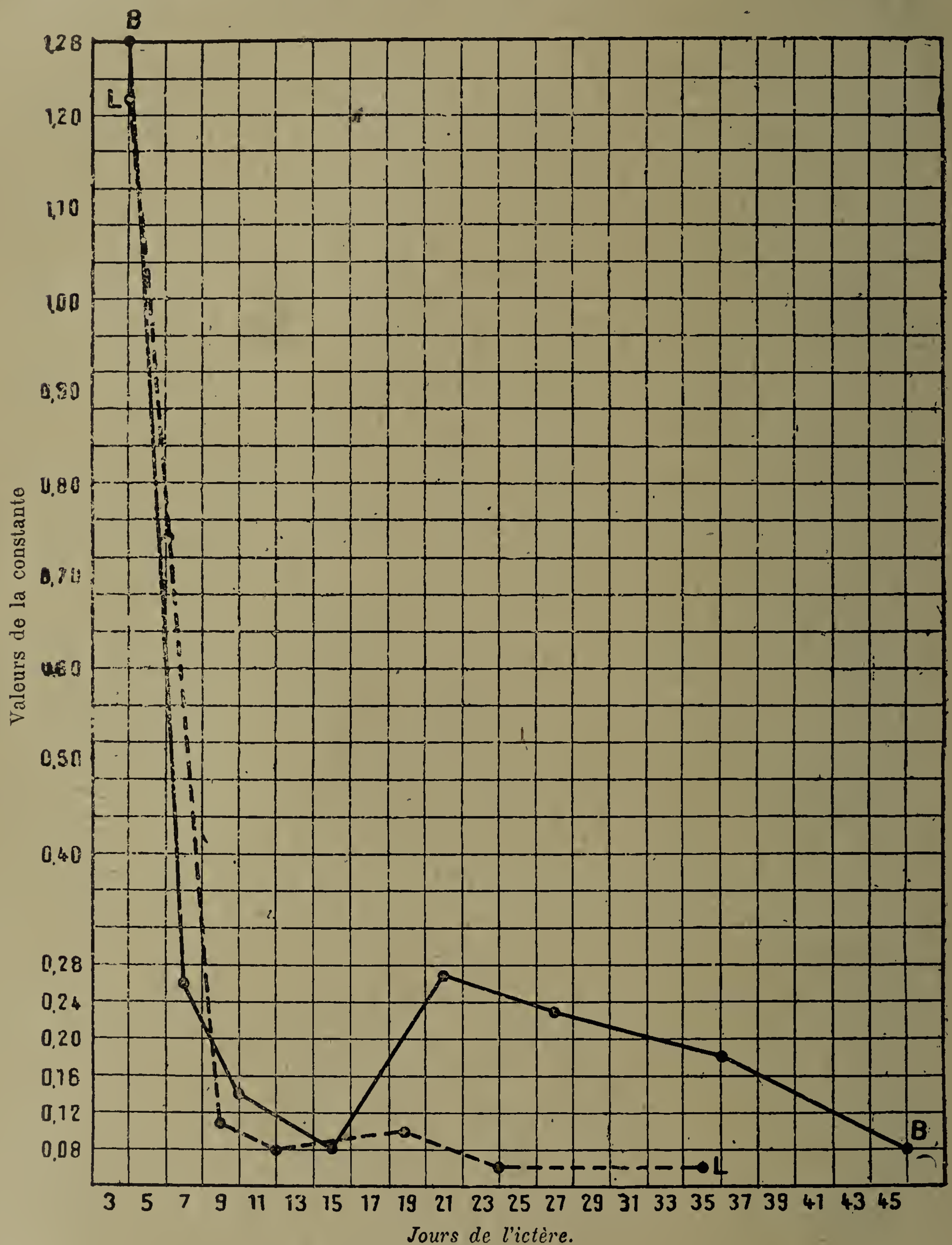
Cette rétention uréique constante dans les formes sévères se rencontre aussi dans les cas de moyenne intensité et même dans les cas bénins. Ainsi elle était de 1 gr. 54 chez un malade au 2e jour de l'ictère et descendait le lendemain à 1 gr. 11 ; au 7e jour toute rétention avait disparu, le sang ne contenait plus que 0 gr. 26 d'urée au litre. Dans un autre cas, au 1er jour de la jaunisse il ne renfermait que 1 gr. 46, et seulement 0 gr. 58 au 4e jour ; dans un autre, 1 gr. 40 le 2e jour et 0 gr. 27 le 5e.

L'étude de la constante d'Ambard permet de se rendre compte de la fermeture du rein. Cette constante atteint dans les formes sévères des chiffres extrêmement élevés ; ainsi, chez un malade, au 4e jour de l'ictère, pour un taux d'urée sanguine de 3 gr. 75, elle était de 1,22 ; chez un autre, qui avait 2 gr. 95 d'urée au litre, elle était de 1,28. Dans ces deux cas la débâcle urinaire et azoturique eut lieu rapidement : dans le premier, la constante était le 6e jour de 0,75 pour un taux d'urée sanguine à 3 gr. 77, le 9e jour de 0,14 pour 1 gr. 06 d'urée et le 12e jour de 0,08 pour 0 gr. 52 ; dans le second, le 7e jour la constante était de 0,26, le 10e de 0,14 et le 15e de 0,082 (fig. 18). Quand la gravité de la maladie est moindre, la constante d'Ambard revient plus rapidement à la normale : chez un de nos malades elle était de 0,13 le 3e jour de la jaunisse pour un taux d'urée sanguine de 1 gr. 11, et de 0,059 le 7e jour, pour 0 gr. 26 d'urée dans le sang.

Ainsi dans l'ictère infectieux primitif, au moment où apparaît la jaunisse, le rein se ferme presque complètement. D'ailleurs à ce moment l'élimination du pigment biliaire est peu importante ; l'urine a une teinte acajou clair, bien différente de la coloration foncée, parfois presque noire, qu'elle aura plus tard. La bilirubine est retenue dans le sang comme l'est l'urée, et cette rétention est une condition qui favorise l'imprégnation biliaire des tissus et l'apparition de la jaunisse.

Du 7e au 15e jour de l'ictère, plus ou moins tardivement suivant la gravité de la maladie, l'urée cesse d'être retenue dans la circulation, et la constante d'Ambard revient au chiffre normal. Pourtant, la maladie n'est pas terminée à ce moment; presque toujours une nouvelle poussée fébrile apparaît et l'élimination rénale va être troublée à nouveau. Parfois le taux de l'urée sanguine n'est pas augmenté, ce qui tient sans doute à la diminution de l'uréopoïèse, succédant à l'intense azoturie du début, mais le chiffre de la constante uréo-sécrétoire est toujours modifié ; il s'élève dans des proportions beaucoup moins considérables qu'au début,

mais souvent encore très appréciables. Ainsi, chez un malade, il passa de 0,087 à 0,160 pour retomber ensuite à 0,089 ;

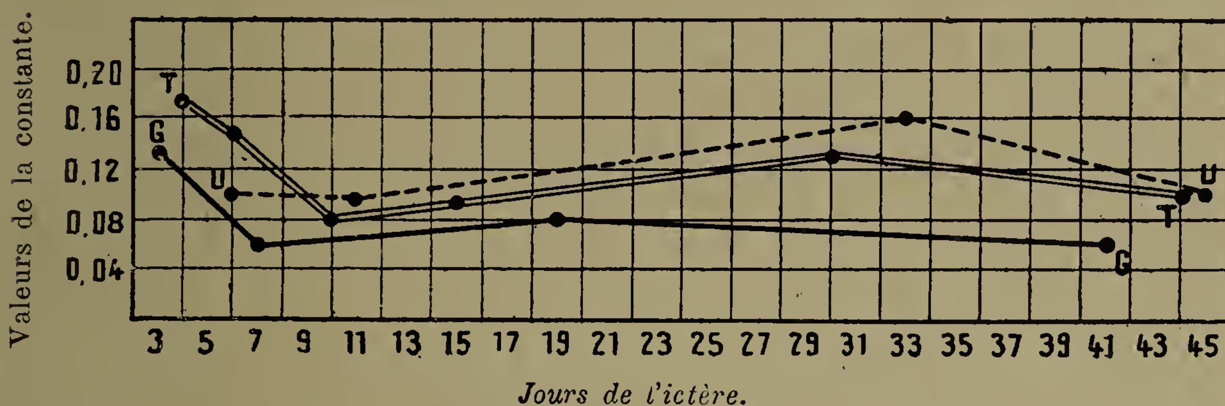


(Cliché communiqué par MM. M. Garnier et C. Gerber.)

Fig. 18. — Courbes de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard dans deux cas graves de spirochétose.

chez un autre il s'éleva de 0,077 à 0,086, puis à 0,130 pour

redescendre ensuite à 0,090 (fig. 19). Chez un troisième, atteint d'une forme particulièrement sévère, après avoir atteint 0,082 au début de la reprise fébrile il monta quelques jours plus tard à 0,27 pour retomber ensuite lentement à 0,23, puis à 0,18, puis à 0,082 (fig. 18). Parfois l'élimination de l'urée est troublée pendant tout le cours de la maladie : ainsi, chez un homme de 29 ans le taux de l'urée sanguine était au 3e jour de l'ictère de 2 gr. 70, au 6e jour de 3 gr. 98, au 9e jour de 2 gr. 60 ; il tomba le 12e à 1 gr. 71, pour remonter le 16e à 1 gr. 87, le 19e à 2 gr. 66 et le 26e à 3 gr. 15 ; la mort survint le 34e jour avec des lésions de néphrite intense.



(Cliché communiqué par MM. M. Garnier et C. Gerber.)

FIG. 19. — Courbes de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard dans trois cas moyens de spirochétose.

Dans ce cas la preuve de l'origine spirochétienne de l'ictère fut établie par l'injection de l'urine au cobaye ; elle le fut de même dans d'autres par l'inoculation du sang, ou par celle de l'urine. L'analogie clinique qui existe entre ces différents cas nous fait penser que, même pour ceux dont l'étude étiologique ne fut pas poursuivie, la cause était la même.

En résumé, dans l'ictère infectieux primitif, qui est le plus souvent dû au Spirochète ictérohémorragique, les éliminations rénales, en particulier celle de l'urée, sont profondément troublées au début ; d'habitude, la rétention uréique cesse rapidement et la constante uréo-sécrétoire revient à la normale vers la fin de la période apyrétique ou au début de la reprise fébrile ; puis le chiffre de la constante s'élève à

nouveau d'une façon plus ou moins durable et ce n'est que tardivement que le fonctionnement rénal reprend son rythme normal » (1).

Dans les cas envisagés ci-dessus, la rétention de l'urée dans le sang apparaît comme caractéristique de la période d'état. Cependant, certaines observations de A. Lemierre et de P. Merklen et Ch. Lioust indiquent que ce phénomène peut précéder la jaunisse. Cette azotémie préictérique, qui coïncide avec l'azoturie, n'est donc plus, remarquent P. Merklen et Ch. Lioust (2), « une simple manifestation associée à l'ictère, mais un phénomène contemporain du début même de la maladie ; elle fait partie intégrante du syndrome désigné sous le nom d'ictère infectieux, dans sa phase préictérique et dans sa phase ictérique. Elle est plus précoce que l'ictère, et elle oriente le diagnostic avant qu'ait pu être compris le langage de la clinique. Le préictère n'a pas en effet de spécificité clinique ; troubles généraux et troubles digestifs sont au début de maints états morbides. Par l'azotémie, il revêt une spécificité biologique qui lui confère sa véritable personnalité. Une maladie spéciale et bien déterminée est constituée, que vient affirmer une azotémie inconnue chez d'autres fébricitants (2).

L'excès d'urée sanguine traduit un trouble humoral primitif qui donne toute sa valeur à la période préictérique des ictères infectieux. Il démontre à l'évidence que la maladie n'est pas toute dans l'ictère et que le préictère n'est pas une simple période d'élaboration.

Ce dernier, au contraire, est le moment fondamental de

(1) Pour tous les malades chez lesquels M. Garnier et C. Gerber ont effectué leurs dosages, la nature spirochétosique de l'affection n'est pas démontrée microbiologiquement. C'est là également le cas du malade de P. Merklen et Ch. Lioust dont il est question ici. Néanmoins, les conclusions de ces auteurs s'appliquent vraisemblablement à la maladie étudiée dans ces pages.

(2) S. Costa et J. Troisier ont constaté une augmentation notable de l'urée dans le liquide céphalo-rachidien au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique. La diffusion égale de l'urée dans l'organisme justifie la concordance de nos constatations et de celles de ces auteurs.

l'affection. Pour incomprise que demeure encore la clinique, un processus hépatique n'en évolue pas moins qui va aboutir à l'éclosion de l'ictère. L'ictère est si bien une résultante qu'il marque, chez certains sujets, le début de l'amélioration et coïncide presque avec la chute de la fièvre. A tous ces points de vue, l'azotémie préictérique comporte un réel intérêt doctrinal.

Elle revêt aussi un intérêt pratique. Chez un sujet fébricitant et azotémique (toute question de néphrite pouvant objectivement s'éliminer) il est permis de prévoir l'éclosion d'un ictère infectieux. Un taux d'urée normal plaide contre ce diagnostic. Ce n'est pas là une vue de l'esprit ».

Enfin, M. Garnier et C. Gerber ont complété nos notions sur le fonctionnement des reins par la détermination du coefficient d'imperfection uréogénique de L. Maillard : ils ont constaté qu'au cours de la spirochétose ictérohémorragique, la courbe journalière a la même allure que chez le sujet normal ; toutefois le taux est plus considérable ; il s'élève (5-13) au moment des poussées de fièvre et redescend dans les périodes d'apyrexie ; dans les formes lentes avec inanition, le coefficient est soumis à une augmentation que M. Garnier et C. Gerber attribuent à l'acidose.

B. *Liquide céphalo-rachidien.* — Chez certains spirochétosiques, S. Costa, H. Pecker et J. Troisier ont établi que le liquide céphalo-rachidien, comme le sang, se surchargeait d'azote. Nous empruntons à ces auteurs les résultats de 30 dosages d'urée, effectués chez 16 malades différents : « Les chiffres obtenus pendant la première période de la maladie ont été les suivants : 0 gr. 55 d'urée par litre le 7e jour, 0 gr. 67 le 11e jour, 1 gr. 29 le 6e jour, 3 gr. 50 le 14e jour, 3 gr. 53 vers le 8e jour, 4 gr. 07 le 7e jour, 4 gr. 70 le 9e jour et 5 gr. 50 le 9e jour également, dont un cas terminé par la mort au 10e jour.

Pendant la période intermédiaire, au stade d'apyrexie qui précède habituellement la rechute, le taux de l'urée rachidienne a été de 0,38, 0,50, 0,67 et 0,85.

Au moment de la rechute, on obtient les chiffres suivants :

0,40 dans un cas sans ictère et où la rechute a été à peine esquissée 0,54, 0,63 au 18e jour, 1,05, 1,11 et 1,89.

A la fin de la rechute, nous trouvons les chiffres suivants : 0,62, 0,80 au 26e jour, 1,19 et 1,28 au 21e jour.

Pendant la convalescence : 0,44, 0,47, 0,47, 0,52, 0,55 et 1,47 au 40e jour.

Si nous envisageons maintenant l'évolution de l'urée rachidienne chez quelques malades, nous trouvons les chiffres suivants : 4 gr. 70 au 9e jour, 0,55 à la convalescence; 3 gr. 50 au 14e jour, 0,80 au 26e jour, 4 gr. 07 au 7e jour, 1,11 au moment de la rechute, 0,62 au début de la convalescence, 0,85 à la fin de la première période de pyrexie, 1,89 à la rechute, 1,47 pendant la convalescence ; 0,38 au 11e jour, en période d'apyrexie, 1,28 au 21e jour pendant la rechute, 0,47 à la convalescence. Enfin, dans un cas léger, 0,55 au 7e jour, 0,44 au 18e jour. Tous les chiffres forts ont trait à des malades sérieusement atteints. Le chiffre le plus élevé a été obtenu dans un cas mortel.

Sur 2 malades, en même temps que l'urée, à la fin du premier septénaire, a été dosé l'azote total avec les résultats suivants :

	1er CAS	2e CAS
	—	—
Azote total	3,23	1,81
Azote uréique.	2,56	1,64
$\frac{AzU}{Az}$	0,79	0,90
Azote non uréique	0,67	0,17

Le premier est le cas mortel signalé plus haut, le deuxième est un cas récent de gravité moyenne. Le rapport entre les chiffres des deux malades, pour l'azote uréique est de $\frac{2,56}{1,64} = 1,56$, tandis qu'il passe à $\frac{0,67}{0,17} = 3,94$ pour l'azote non uréique (1).

Il est intéressant de mettre en parallèle la rétention azotée si forte avec la faible rétention chlorurée. Les chlorures

(1) Ce que Brodin, dans sa thèse, appelle l'azote *résiduel.*

rachidiens sont généralement abaissés dans la spirochétose; deux fois seulement leur taux s'est élevé à 7,80. Cette constatation est à rapprocher de l'absence habituelle d'œdèmes dans la maladie.

Les déductions à tirer des chiffres relatés plus haut peuvent être ainsi formulées :

1° L'azotémie, exprimée par les dosages d'urée et d'azote total effectués sur le liquide céphalo-rachidien, est habituellement dans la spirochétose ictérohémorragique en rapport avec la gravité de l'atteinte. Elle est très marquée dans les cas graves et mortels, plus légère dans les cas bénins et notamment dans les formes sans ictère.

2° Le taux de l'urée est très élevé, surtout au cours de la première période.

3° Il se rapproche de la normale pendant la période intermédiaire.

4° Il s'élève de nouveau pendant la rechute, sans atteindre cependant les chiffres de la première période.

5° Il se rapproche de nouveau de la normale au moment de la convalescence, mais peut se maintenir élevé pendant plusieurs jours après la défervescence.

6° Le taux de l'azote non uréique paraît, surtout dans les formes graves, proportionnellement plus élevé que celui de l'azote uréique. Ce qui fait supposer une forte désassimilation.

§ 5. *Ictère et cholalémie.* — Le mécanisme de production de l'ictère nous échappe encore; à propos de la spirochétose du Cobaye, nous avons exposé notre point de vue sur cette question; nous jugeons inutile de revenir sur ce sujet et, dans ce paragraphe, nous envisagerons uniquement l'action que la bile peut exercer dans l'organisme sur le microorganisme pathogène.

Nous avons antérieurement rappelé (p. 48) que cette humeur exerce *in vitro* une action destructive sur le *Sp. icterohemorragiæ*. Cette notion a conduit M. Garnier et J. Reilly (14) à rechercher l'influence de la sécrétion exocrine

du foie sur la marche de la maladie chez l'Homme : « Pour bien comprendre l'évolution de la spirochétose ictérigène chez l'Homme, il faut suivre la marche de l'excrétion urinaire des sels biliaires, expression de la cholalémie. Si l'on juxtapose sur un même tracé la courbe thermique et les résultats de la réaction de Hay, on reconnaît que la température reste au voisinage de la normale tant que cette réaction est positive et s'élève, au contraire, quand les sels biliaires disparaissent de l'urine. Ce balancement entre la fièvre et la cholalémie se reconnaît dès l'apparition de l'ictère et se poursuit pendant toute son évolution ». M. Garnier et J. Reilly en concluent que la cholalémie exerce une influence prépondérante sur l'évolution de la maladie ; dans les cas habituels, elle explique la marche de la température et sa cessation est suivie d'une recrudescence thermique.

Ces conceptions nous paraissent susciter des objections qu'il est inutile de reproduire ici (voir p. 49).

§ 6. *Propriétés du sérum : immunisine, sensibilisatrice, agglutinine, lysine.* — A. *Immunisine.* — Chez les sujets humains atteints de spirochétose ictérohémorragique, le sérum sanguin acquiert rapidement un pouvoir immunisant (R. Hoki et H. Ito) ; dès la fin du deuxième septénaire, cette propriété peut être mise en évidence; à cet effet, on procède de deux façons différentes : *a*) à une dose plusieurs fois mortelle de virus on ajoute, *in vitro*, 1 à 2 cm^3 de sérum sanguin ; après contact pendant 30 minutes, on inocule le mélange au Cobaye. Alors que les témoins meurent de spirochétose, les animaux qui ont reçu du sérum et du virus résistent ; *b*) on injecte séparément au Cobaye une dose plusieurs fois mortelle de virus et 1 à 2 cm^3 de sérum sanguin. Les animaux réagissent comme précédemment.

Notons que l'immunisine persiste dans le sang de l'Homme pendant des années (22 ans 1/2).

B. *Sensibilisatrice.* — Le sang des spirochétosiques renferme une sensibilisatrice ; mais, à en juger par la réaction

de fixation du complément, celle-ci n'est pas spécifique. S. Costa et J. Troisier ont montré, en effet, que cette réaction est positive avec un antigène syphilitique et un sérum de spirochétosique ; de plus, la réciproque est également vraie : en prenant comme antigène un foie de Cobaye riche en Spirochètes, on obtient un résultat positif aussi bien avec du sérum de spirochétosique qu'avec du sérum syphilitique.

Ce sont là des faits intéressants au point de vue des affinités qui peuvent exister entre le *Treponema* et le microorganisme de la spirochétose ictérohémorragique ; mais au point de vue pratique, il en résulte un inconvénient dont il convient d'être prévenu.

C. *Agglutinine.* — L'agglutinine est élaborée encore plus précocement ; dès le sixième jour de la maladie, elle est constatable chez quelques malades ; mais elle n'apparaît, le plus souvent, que plus tard (vers le 10e jour) ; comme l'immunisine, elle reste décelable pendant un laps de temps prolongé.

L'existence d'une agglutinine spécifique dans le sang des spirochétosiques permet de pratiquer la séro-réaction de F. Widal (voir p. 248).

D. *Lysine.* — En même temps que le sang devient agglutinant pour le *Sp. icterohemorragiæ*, il acquiert des propriétés spirochétolytiques ; pour parler le langage courant, nous dirons que le sérum renferme une lysine.

VI. — Répartition géographique de la spirochétose ictérohémorragique. Étiologie. Endémie, Épidémies.

Nous réunissons dans un même chapitre les documents très insuffisants que nous possédons sur la répartition géographique, l'étiologie, l'endémiologie et l'épidémiologie de la spirochétose ictérohémorragique ; ce sont là des questions peu ou pas étudiées et actuellement nous ne pouvons

guère prétendre à plus qu'à situer à leur place logique les quelques faits connus.

§ 1. *Répartition géographique de la spirochétose ictérohémorragique.* — A notre connaissance la spirochétose ictérohémorragique a été diagnostiquée microbiologiquement au Japon, en France (zone des armées et intérieur), en Italie, en Allemagne et au Pérou. Jusqu'ici, elle a été cherchée en vain aux États-Unis (U. S. A.) et dans le Nord africain. Mais ces constatations négatives n'ont pas de signification ; c'est ainsi qu'à Paris, la maladie n'a pu être dépistée qu'à la suite de recherches restées souvent infructueuses : de novembre 1916 à décembre 1918, plusieurs médecins des Hôpitaux nous ont consultés au sujet d'une soixantaine d'ictériques, pour lesquels, de par la sémiologie, il était indiqué de recourir aux procédés microbiologiques de diagnostic ; or, en 24 mois, malgré le concours de confrères disposant de clientèles privées et hospitalières considérables, 5 cas positifs seulement ont été décelés :

Obs. I. — Service du professeur F. Widal. Cuisinière parisienne, présentant les signes cliniques d'un ictère catarrhal bénin. Le diagnostic a été établi par inoculations à des Cobayes alors que la malade était apyrétique. Le 30 novembre 1916, deux de ces animaux reçoivent, par voie sous-cutanée, 5 cm^3 d'urine, deux autres 5 cm^3 de sang. Les deux premiers succombent de spirochétose ictérohémorragique typique en 19 et 29 jours. Des deux Cobayes ayant reçu du sang, un seul meurt ictérique, avec Spirochètes dans le foie et les surrénales, en 30 jours ; le second succombe de pasteurellose en 32 jours. Ce cas est intéressant à plusieurs titres : d'une part, il montre, une fois de plus, que certains types cliniques d'ictères bénins relèvent de la spirochétose ; d'autre part, c'est un nouvel exemple des variations qui peuvent se produire et dans les phases septicémique et spirochéturique chez l'Homme et dans la durée d'évolution de la maladie chez le Cobaye.

Obs. II. — Service du Dr Faisans. Débardeur parisien, âgé de cinquante ans, entre à l'hôpital Beaujon le 18 avril 1917 ; d'après les renseignements qu'il fournit, le malade serait tombé dans la Seine à Paris, le 13 avril; le lendemain, en pleine santé, il est pris brusquement de frissons et de fièvre ; le 16, à son réveil, il

constate que sa peau est colorée en jaune. A son arrivée dans le service du Dr Faisans, le malade présente tous les signes d'un ictère fébrile.

Le 23 avril, des Cobayes reçoivent du sang et de l'urine du malade. Les animaux, inoculés avec le sang, ne présentent aucune réaction ; l'injection sous-cutanée de 5 cm³ d'urine détermine, en 12 jours, la mort du Cobaye avec les lésions caractéristiques de la spirochétose ictérohémorragique; toutefois, il nous est impossible de déceler (examen ultramicroscopique, frottis nitratés et colorés) le *Sp. icterohemorragiæ* dans les viscères de l'animal. Une inoculation de pulpe hépatique de ce dernier à deux Cobayes entraîne la mort en 8 jours avec les lésions caractéristiques et de nombreux Spirochètes dans le foie et les surrénales.

La maladie évolue, au début, suivant le type classique ; le 5 mai, l'état s'améliore, la température redevient normale et la diurèse est abondante. Le 18 mai, on constate une rechute grave ; le 5 juin, le patient est amaigri, très affaibli ; les urines, rares, renferment de l'albumine ; la mort survient le 24 juin.

Obs. III. — Service du Dr Pissavy. Laveur de vaisselle, âgé de soixante-deux ans, travaillant dans le sous-sol d'un restaurant (XVIIe arrondissement) infesté de Rats ; entre à l'hôpital Beaujon le 20 mars 1918. Au début, température peu élevée, prostration très accusée, ictère orangé ; vers le 23 avril, le malade est convalescent ; mais, le 28 avril l'état s'aggrave (1), l'asthénie est profonde ; la mort survient dans le coma le 14 mai. L'inoculation au Cobaye du sang et de l'urine du malade, pratiquée du 16e au 18e jour de l'affection, reste sans effet ; le séro-diagnostic effectué à la même date est positif au delà de 1/500 ; vers le 35e jour, il s'élève au delà de 1/1.000 et, à ce moment, la réaction des immunisines est également positive.

Obs. IV. — Service du professeur A. Chauffard. Charretier de l'hôpital Saint-Antoine, âgé de quarante ans, logeant dans un bâtiment infesté de Rats, y mangeait son casse-croûte souvent grignoté par ces Rongeurs ; présente le 22 septembre 1918 de la fièvre, des sueurs, de la céphalée et des courbatures ; l'ictère (orangé) apparaît le 28 ; le malade entre le 30 dans le service du Dr Chauffard ; reprise fébrile du 7 au 12 octobre ; 12 octobre, séro-diagnostic positif au delà de 1/500 ; le malade sort guéri le 23 novembre.

---

(1) Pour les complications, voir la note de A. Pissavy.

Obs. V. — Service du professeur F. Widal. Garçon boucher, âgé de cinquante ans, habitant dans le Ve arrondissement, non loin de la Bièvre (1); serait tombé malade et serait devenu « jaune » le même jour, 9 novembre 1918; fièvre pendant deux jours; crise urinaire; vers le 7e jour de la maladie, reprise fébrile; spirochéturie positive les 21 et 23 novembre, négative le 4 décembre; sérodiagnostic positif au delà de 1/500 vers les 21e et 26e jours de l'affection; réaction des immunisines positive vers le 26e jour.

Comme nous l'avons signalé antérieurement (2), la spirochétose ictérohémorragique était connue des anciens cliniciens et de nombreux cas parisiens ont été observés il y a longtemps déjà; les cinq malades envisagés ici sont simplement les premiers chez lesquels le diagnostic clinique a été confirmé microbiologiquement. Encore, convient-il de noter que le premier exemple n'est peut-être pas à proprement parler autochtone, car la cuisinière en question aurait été en rapport avec un soldat du front, atteint d'ictère. En revanche, les quatre autres malades se sont indubitablement infectés à Paris et ont leurs prototypes dans des observations classiques : en effet, la fréquence des ictères infectieux chez les ouvriers vivant en promiscuité avec les Rats est de connaissance ancienne; d'autre part, le cas du débardeur qui contracte la spirochétose après une chute dans la Seine a des précurseurs dans l'observation de Schäper (3), chez lequel l'ictère apparaît après un bain de rivière, et aussi dans celle de Stirl (3) concernant un travailleur qui s'infecte après être tombé dans un égout.

A Marseille, nous avons recherché inutilement la spirochétose en avril 1917 et en mai 1918; or, au cours de l'été de cette dernière année, un cas, contrôlé par la spiroché-

(1) Par conséquent, à proximité de l'emplacement de l'ancienne caserne de Lourcine, où éclata une petite épidémie en 1865.

(2) La *Presse médicale*, XXIV, n° 69, 569-572, 1916. Voir l'introduction, p. 7, du présent ouvrage.

(3) Cités d'après A. Kelsch.

turie, la réaction des immunisines et le séro-diagnostic, s'est présenté inopinément au Dr J.-A. Sicard.

En Égypte, A. Valassopoulo a étudié, pendant vingt-cinq ans, par conséquent longtemps avant la découverte d'Inada et d'Ido, un typhus bilieux ou typhus ictérode, qu'actuellement ce médecin assimile, en toute légitimité, à la spirochétose ictérohémorragique.

La conclusion à tirer de ces indications fragmentaires c'est que vraisemblablement cette forme de jaunisse est répandue à peu près sur toute la surface de la terre. Des recherches, effectuées dans des conditions appropriées de technique, de saison, de milieu et de localisation, ne peuvent manquer de confirmer cette supposition.

§ 2. *Etiologie.* — La spirochétose ictérohémorragique est provoquée, chez les Mammifères réceptifs, par un parasite unique, le *Sp. icterohemorragiæ.*

L'étude expérimentale de la maladie a fourni incidemment la preuve que ce microorganisme peut se transmettre directement à l'homme : un certain nombre de personnes, dont notre collègue le Dr G. L. (voir son observation plus loin, p. 224) et deux garçons de laboratoire de Goebel, se sont contaminées en manipulant des Cobayes spirochétosiques ou des organes de ceux-ci.

En revanche, la contagion interhumaine n'a jamais été démontrée et, actuellement, une notion, celle des animaux réservoirs du virus, domine l'étiologie de cette affection. D'ailleurs, l'importance de ce dernier facteur avait été inconsciemment mise en évidence par les hygiénistes du XIXe siècle qui avaient noté la fréquence des ictères infectieux chez les manœuvres travaillant dans les boues, les eaux souillées, les fosses d'aisances et les égouts ainsi que chez les ouvriers vivant en promiscuité avec les Rats (bouchers, tueurs des abattoirs, équarisseurs, cuisiniers, plongeurs de restaurant, etc.). Les recherches les plus récentes des méde-

cins japonais, que nous avons exposées antérieurement (p. 91), ont apporté une confirmation éclatante à ces données empiriques : elles ont établi une corrélation étroite entre la présence des Rongeurs et la spirochétose ictérohémorragique chez l'Homme. A Alexandrie d'Egypte, où cette maladie régnait endémiquement, A. Valassopoulo a montré qu'elle apparaissait aux alentours des marchés, c'est-à-dire aux mêmes endroits que la peste, dont la propagation par les Rats n'est plus douteuse. Or, depuis la réfection des égouts et la destruction de ces animaux par des inondations répétées, les cas d'ictère infectieux sont devenus très rares. La même amélioration s'est produite à Smyrne où l'affection était fréquente et d'où elle a disparu depuis la construction de quais et d'égouts.

Récemment, R. Krumbein et B. Frieling ont voulu faire jouer un rôle analogue au Chien ; en faveur de cette conception ils citent les deux observations suivantes : à un retour de permission, un lieutenant constate que son Chien est malade ; un vétérinaire pose le diagnostic d'ictère. Le 17 décembre, l'officier, en lavant l'animal, s'égratigne à la main; le 5 janvier, il tombe malade et un ictère se déclare. D'autre part, un médecin militaire, qui donne également des soins au Chien du lieutenant, devient à son tour ictérique. R. Krumbein et B. Frieling n'hésitent pas à conclure « qu'un animal domestique, en l'espèce un Chien, peut communiquer à l'Homme un ictère infectieux ».

En dehors de la corrélation qui existe entre l'existence d'animaux réservoirs de virus et la spirochétose chez l'Homme, on en est réduit à des suppositions. Notamment, le mode de transmission du *Sp. icterohemorragiæ* du Rat à l'Homme est encore inconnu. Tour à tour on a invoqué les facteurs les plus divers : les morsures par les animaux réservoirs de virus (2 cas de Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani), les égratignures, les excoriations, les coupures des téguments par lesquelles les eaux et boues souillées

par l'urine des animaux porteurs de germes transmettraient l'infection ; l'ingestion buccale d'aliments, de boissons ou d'eaux renfermant des Spirochètes; l'infection par les muqueuses (1), etc.

La participation d'Insectes vecteurs de virus a été également envisagée : on a incriminé les Puces, les Poux et nombre d'espèces piqueuses; H. Reiter et Ramme ont expérimenté avec l'*Hæmatopota pluvialis* (positif ?), le *Chrysops cæcutiens*, les petits *Tabanus*. Mais H. Noguchi a formellement dénié, aux Arthropodes les plus divers, tout rôle à ce point de vue.

§ 3. *Endémie et épidémies.* — A. La maladie existe en toutes saisons. Pour certains auteurs, elle serait surtout fréquente pendant les mois chauds, affectant tantôt la forme sporadique, tantôt la forme épidémique avec foyers de contamination circonscrits. M. Garnier et J. Reilly placent le maximum des cas en août et septembre ; les 100 spirochétosiques soignés par P. Nolf et J. Firket s'échelonnent assez irrégulièrement : 4, du 20 mai-20 juin; 26, du 20 juin-20 juillet ; 18, du 20 juillet-20 août ; 27, du 20 août-20 septembre ; 11, du 20 septembre-20 octobre ; 10, du 20 octobre-20 novembre ; 4, du 20 novembre-20 décembre ; enfin, les 132 cas observés par Fromme se répartissent de la façon suivante : janvier, 4; février, 3; mars, 3; avril, 4; mai, 3; juin, 10; juillet, 24; août, 41; septembre, 20; octobre, 6; novembre, 10 ; décembre, 4. Cependant, en se basant sur les statistiques des armées allemande et française, A. Kelsch admet que l'ictère essentiel a « une certaine prédilection pour l'hiver et le printemps ». Quant aux cinq cas parisiens que nous avons diagnostiqués de 1916-1918, tous ont apparu par temps plus ou moins froid.

B. La spirochétose endémique sévit, comme nous l'avons

(1) La contamination par la conjonctive paraît incriminable dans le cas d'un des garçons de laboratoire de Goebel; dans d'autres infections expérimentales, on peut songer à la vection du virus par la cigarette ou le cigare.

déjà indiqué, sous forme de cas isolés, peu nombreux, dans les classes vivant au contact des Rats; les professions, les plus atteintes, sont les terrassiers, les mineurs, les égoutiers, les bouchers, les abatteurs, les équarisseurs, les garçons de sous-sols et de caves, etc.

C. Avec la guerre de tranchées, les soldats ont dû, à nombre de points de vue, vivre de la vie des égoutiers, des équarisseurs et des terrassiers, en promiscuité avec les animaux réservoirs de virus; immédiatement, la spirochétose ictérohémorragique a augmenté de fréquence et a revêtu parfois les allures de petites épidémies; elle a frappé la plupart des armées belligérantes, en particulier les troupes anglaises dans les Flandres, les troupes françaises sur le front occidental, les troupes italiennes de l'Isonzo (1), enfin les troupes allemandes.

Pour notre armée, l'influence de la localité est manifeste: alors que certaines zones, telles celles de Verdun et du Chemin des Dames, ont fourni une proportion élevée de spirochétosiques, dans d'autres régions, au contraire, la Champagne et surtout la trouée de Belfort, les cas ont été très peu nombreux.

D. La recrudescence de l'ictère infectieux au cours de la guerre actuelle ne doit pas surprendre : c'est un fait constant dans la nosographie militaire. A. Kelsch, et, tout récemment A. Monti (2) ont colligé, pour les deux derniers siècles de multiples exemples d'épidémies, dont nous ne citerons que les plus notables : 1742-1745, guerre des Flandres, ictères sévissant sur les soldats anglais; — 1797-1800, campagnes d'Italie, ictères nombreux dans les armées

(1) En 1916, l'épidémie a sévi de juin à novembre et la proportion des cas a augmenté progressivement; à l'automne, 17,5 °/₀ des malades étaient des ictériques. On trouvera dans les travaux de P. Sisto et de A. Monti des renseignements circonstanciés ainsi que de nombreuses indications bibliographiques relativement à la spirochétose ictéro-hémorragique en Italie, au cours de la guerre 1914-1918.

(2) Pour les références bibliographiques, se reporter au *Traité des maladies épidémiques* de A. Kelsch ainsi qu'au mémoire de A. Monti, auxquels nous empruntons ces indications historiques.

française, piémontaise et autrichienne, combattant dans les Alpes et dans les plaines de l'Italie septentrionale; l'affection se transmet à la population civile du Piémont, de la Ligurie et de la Vénétie; une épidémie éclata à Gènes et se propagea à Monferrato et à Nice; — 1800, typhus ictérode, observé, au siège du Caire, par D.-J. Larrey (1); — 1848-1849, ictère épidémique sévissant sur les troupes françaises assiégeant Rome; — 1859, à Civita-Vecchia, épidémie sévissant en janvier sur des militaires travaillant aux fortifications; — 1859, campagne d'Italie : sur 1.022 soldats français, 71 cas d'ictère fébrile, qui se répandit dans la population civile; — 1862-1863, guerre de Sécession, 71.691 soldats blancs, soit 2,5 °/₀ des effectifs, atteints d'ictère infectieux; — 1865, à Paris, petite épidémie à la caserne de Lourcine; à Saint-Cloud, petite épidémie sur les troupes de la localité; — 1865-1866, épidémie d'Arras : « Le 22 décembre 1864, rapporte A. Kelsch, on effectua le curage du fossé des fortifications alimenté par un petit ruisseau, le Crinchon, qui traverse la ville. Cette opération n'avait pas été pratiquée depuis dix ans. La vase fut déposée aux points extrêmes de la pièce récurée et recouverte d'une hauteur de terre de 30 centimètres. Au commencement de février suivant, à la suite d'une élévation brusque de la température, il se développa une petite épidémie d'ictère sans gravité parmi des militaires logés dans un bâtiment parallèle à la pièce d'eau nettoyée, épidémie qui ne s'étendit pas au reste de la garnison. Mais, fait important, le Crinchon ayant été curé, à ce moment même (février 1865), au milieu de la ville, 9 cas d'ictère se déclarent dans des habitations civiles situées sur le parcours des travaux. Un premier, concernant une jeune femme, est signalé en regard de l'égout collecteur de la rue d'Amiens ; deux autres sont observés rue du Bloc, chez des enfants de dix à onze ans ; un enfant et deux femmes sont atteints à la hauteur du port. Enfin, les trois derniers cas sont relevés dans la rue des

(1) Voir, ci-dessus, p. 7, la relation de D.-J. Larrey.

Teinturiers, « là où aboutissent le plus grand nombre d'égouts, et où, en raison de la déclivité du sol, la vase acquiert toujours la plus forte hauteur » (Rizet). Si l'on conservait quelques doutes sur les rapports de l'épidémie avec la cause incriminée, ils se dissiperaient certainement devant les événements qui survinrent ultérieurement.

L'année suivante, en effet, l'opération du curage du fossé, non achevée en 1864, ayant été reprise, six nouveaux cas d'ictère se déclarèrent tout aussitôt dans les mêmes bâtiments militaires et dans les mêmes compagnies où s'était développée la première épidémie, mais aucun des six malades n'avait été atteint précédemment. Cette deuxième épidémie, plus sévère dans sa physionomie clinique que la première, fut marquée par la prostration et l'accablement général que présentèrent tous les malades : il n'y eut toutefois aucun décès, et la durée moyenne du traitement fut seulement de 6 jours. En janvier 1867, on effectue l'enlèvement des immondices dans une partie du lit du Crinchon, et des 8 ouvriers employés à cette tâche, 1 est pris d'ictère. Enfin, un officier de la garnison qui, par désœuvrement, avait suivi pendant quelques heures le travail de ces manœuvres, fut pris, à 4 jours de là, d'un ictère général accompagné de fièvre intermittente et d'éruption ortiée.

Cet intéressant épisode est un témoignage décisif en faveur de l'origine extérieure et tellurique de la cause de l'ictère catarrhal. Il n'est pas isolé, tant s'en faut. L'épidémie observée au 10e bataillon de chasseurs à pied par notre collègue, M. Eudes, s'est développée dans des circonstances à peu près semblables à celles d'Arras. Ce bataillon était logé dans des baraques élevées hors de la ville sur un terrain d'alluvion, l'ictère survint pendant l'exécution, autour et dans l'intérieur même des baraques, de travaux d'aménagement du sol, ayant pour objet l'installation d'un égout et la transformation du plancher de plusieurs chambres.

La construction de l'égout nécessita d'abord l'établissement, à proximité des baraques et dans l'intérieur du casernement, d'une fosse provisoire destinée à recevoir les eaux

ménagères et pluviales; cette fosse ne tarda pas à se transformer en une véritable mare d'où s'échappaient des effluves nauséabondes et qui, se desséchant par les temps chauds, laissait à nu une couche noirâtre de matières en décomposition, dont les poussières étaient amenées sur les baraques par les vents du nord.

D'autre part, l'enlèvement du plancher de certaines baraques avait mis à découvert une couche, de 20 centimètres d'épaisseur en moyenne, d'une terre molle, imprégnée depuis plusieurs années de matières organiques de toute provenance; cette terre, rejetée en dehors des baraques, ne fut pas toujours enlevée immédiatement. C'est au milieu de ces conditions qu'apparaissaient, dans un laps de temps relativement court, 22 cas d'ictère que M. Eudes n'hésite pas à rapporter à l'infection du sol du casernement, car l'épidémie resta circonscrite au 10e bataillon, et elle atteignit surtout la 2e compagnie plus rapprochée que les trois autres des sources d'infection relevées par cet observateur ». De pareils faits sont signalés aussi dans la littérature étrangère [Sibérie orientale, Neuf-Brisach (1876)]; — 1871, guerre franco-allemande : dans le premier corps bavarois, de février à mai, 7.999 soldats, soit 2,4 °/₀ des effectifs, atteints d'ictère; même proportion dans le corps d'armée saxon assiégeant Paris; A. Kelsch considère cette épidémie comme le prélude de celle qui sévit sur la population civile (voir ci-après, p. 203); — 1873-1876, à Magdebourg, épidémie décrite par A. Kelsch dans les termes suivants : « De nombreux cas d'ictère apparurent chaque année pendant la saison des baignades parmi les pontonniers et les militaires qui fréquentaient une école de natation installée sur l'Elbe, au dehors de la ville, à proximité des dernières maisons et en aval du point où les égouts se jettent dans le fleuve. Pendant l'été de 1874, les eaux constamment basses de ce dernier laissaient à découvert sur les bords une boue noirâtre et infecte, formée par les immondices accumulées de cette cité populeuse et industrielle. Les hommes exercés à la natation et au plongeon avalaient involontairement

des gorgées d'eau souillée par la vase surabondante qu'ils remuaient incessamment. Le médecin-major Torges voit dans cette circonstance l'origine de l'ictère : l'agent infectieux mêlé à l'eau pénétrait dans l'organisme par les voies digestives. En effet, d'une part les corps de troupes auxquels on avait assigné un autre bras de l'Elbe pour la baignade furent épargnés, ainsi que la population civile, par la maladie régnante, et d'autre part, dans l'été de 1876, l'école de natation incriminée ayant été transférée sur un point plus élevé du fleuve, en amont de la ville, le nombre des ictériques, constamment très élevé pendant les périodes estivales précédentes, s'abaissa brusquement à 10, et, en 1877, on n'en compta plus que 8 pour les six mois de l'été et pour toute la garnison de Magdebourg. Notons en passant que les corps, qui payèrent leur tribut à l'ictère, subirent en même temps les atteintes de la fièvre typhoïde dans une proportion beaucoup plus forte que le reste de la garnison.

Mais aucun exemple ne démontre mieux le rôle de l'eau dans la genèse de cette affection que la petite épidémie observée en 1885 à la caserne de la Nouvelle-France (Paris). Elle n'atteignit que les hommes (au nombre de 77) qui consommaient de l'eau de l'Ourcq filtrée sur deux appareils de sable et de charbon et conservée dans un réservoir de bois à fond bourbeux. Elle cessa à partir du moment où les hommes recueillirent l'eau directement à la sortie du filtre. Un seul sujet succomba : ce fut le casernier qui avait pénétré au fond de la cuve et passé plusieurs heures à son nettoyage..... On eut également de fortes raisons de soupçonner l'eau dans l'épidémie de Lorient (1) » ; — 1878, garnison d'Ancône, épidémie d'ictère, 65 cas dont 2 mortels ; propagation à la population civile, 41 cas dont 25 parmi les prisonniers ; — 1888, à Vannes, épidémie au 35e régiment d'artillerie ; — 1911-1912, campagnes de Libye, épidémie

(1) Rappelons, à ce propos, l'épidémie qui sévit au printemps de 1917 sur les équipages de la flotte à Lorient.

d'ictère; — 1916, expédition des Dardanelles, jaunisse des camps; — 1916-1917, armée de l'Isonzo, 700 cas observés à l'hôpital d'Udine par P. Sisto.

E. Les épidémies qui se sont développées dans la population civile sont encore plus nombreuses; nous n'en mentionnerons que quelques-unes : 1718, au Piémont, *febbre itterica accompagnata da dolori*; — 1785, à Modène, *itterizia communissima*; — 1807-1808, à Greifswald, épidémie d'ictère; — 1820, *febbre biliosæ* dans la région du lac Majeur, observée par Meli, qui, d'après A. Monti, a « parfaitement décrit le syndrome clinique » de la spirochétose; — 1827-1828, à Rome, *itterizia... con frequenti petecchie*; — 1842, à Chasselay et villages environnants près du Mont-d'Or, Rhône; — 1843-1846, à Ravenne, épidémie comme à Rome; — 1859, à la Martinique; — à Gaillon, épidémie à la prison; — 1859-1860; à Limoges, épidémie hivernale; — 1864, en France, épidémie grave d'ictère; — 1871, à Paris, épidémie vraisemblablement transmise aux populations métropolitaine et suburbaine par l'armée allemande (voir ci-dessus, p. 201); — 1872, à Vaucluse (Seine-et-Oise), épidémie à l'asile d'aliénés; — 1890, à Venise; — 1896, à Foligno, 52 cas; — 1897, à Chiusi; — 1898, à Brescia, 28 cas; — 1898, dans les Marches italiennes; — 1900, à Sant' Isaia, 250 cas; — 1907, à l'île d'Elbe et à Piombino, 87 cas; — 1910, à Soriano près Viterbe, 156 cas dont 107 femmes, etc...

La conclusion à tirer de ces faits, c'est que la spirochétose ictérohémorragique est une maladie endémique, en général peu fréquente, susceptible de sévir, de façon intermittente, sous la forme épidémique, sur la population civile, et surtout sur les soldats; la recrudescence de l'affection coïncide avec la guerre et avec les travaux de terrassement, de curage de fossés, d'égouts, etc...

VII. — Sémiologie.

En 1916, dans le rapport qu'il a consacré à notre lecture, à l'Académie de Médecine, A. Chauffard a tracé les traits essentiels du tableau symptomatique de l'affection et immédiatement la question était reprise par de nombreux médecins des armées, en particulier par les Anglais B. Dawson et W. E. Hume, A. Stokes, J. A. Ryle et W. H. Tytler; les Belges P. Nolf et J. Firket, L. Wilmaers et E. Renaux; les Français P. Ameuille, M. Bloch et P. Hébert, S. Costa et J. Troisier, M. Favre et R. Mathieu, N. Fiessinger, M. Garnier et J. Reilly, Ph. Pagniez, A. Cayrel, P. P. Lévy et J. de Léobardy, A. Pissavy, E. Sacquépée et L. Boidin, E. Sacquépée et Guy-Laroche, J.-A. Sicard, etc. Au Japon, R. Inada établissait les « divisions cliniques » de la maladie.

A Alexandrie, où la spirochétose régnait chaque été, la sémiologie, bien avant la découverte de l'agent causal, a été l'objet d'études prolongées de la part de A. Valassopoulo.

L'affection se présente sous des formes souvent assez différentes, parfois même le symptôme cardinal, l'ictère, manque. Néanmoins, sous ses divers aspects, la maladie se traduit par une série de symptômes qu'un cas déterminé ne réalise naturellement pas au complet, mais qui y est toujours représentée partiellement.

A la première consultation, le spirochétosique se présente avec un aspect minable; la face est livide, les traits tirés, grippés, la langue sèche; fréquemment, il grelotte ou est en proie, dans les cas graves et moyens, à une fièvre marquée (39°-40°). Le patient se plaint de céphalée violente, de courbatures, de myalgies dans le tronc et dans les membres (mollets). Au point de vue psychique, il est déprimé et ne répond qu'avec ennui aux questions qui lui sont posées ; plus tard, cette apathie augmentera et se trans-

formera en une prostration qui a valu à la spirochétose ictérohémorragique l'ancien nom de typhus hépatique, de typhus bilieux, de typhus ictérode, etc. En somme, l'habitus général est celui d'un malade fortement grippé.

A la période d'état, les sujets se comportent de façon très différente suivant l'intensité de l'infection; les uns se sentent simplement mal à l'aise; d'autres, au contraire, complètement abattus, réalisent le tableau d'une typhoïde adynamique, grave; quelques sujets tombent même dans un état quasi comateux.

L'ictère apparaît quelques jours après la fièvre et présente, tant au point de vue de l'intensité que de la valeur, tous les degrés : dans les cas typiques, il envahit tous les téguments et les muqueuses et tire sur l'orangé; mais nombreux sont les malades dont la jaunisse rappelle la teinte des solutions picriquées. En Europe, tout au moins, les hémorragies externes sont très discrètes et se bornent le plus souvent à des épistaxis peu abondantes.

Après la première poussée fébrile, la température oscille vers la normale : le spirochétosique peut devenir apyrétique; il a alors la sensation d'entrer en convalescence; ce n'est qu'une illusion, car, au bout de quelques jours, le thermomètre accuse, dans la majorité des cas, une recrudescence de la température. Puis la fièvre disparaît et la maladie, après une convalescence relativement longue, tend, le plus habituellement, vers la guérison; la mort est assez exceptionnelle (fig. 20).

Les grands syndromes que nous venons d'esquisser en un très bref schéma s'accompagnent d'une série de signes; les lignes qui suivent sont consacrées à l'étude monographique de ces divers symptômes.

§ 1. *Fièvre.* — En général, la spirochétose débute brusquement; cependant, le sujet s'est parfois senti légèrement courbaturé un ou deux jours auparavant; tout à coup, il a un frisson et la fièvre se déclare; suivant les formes, elle est plus ou moins intense; parfois, elle est peu accusée (38°); en

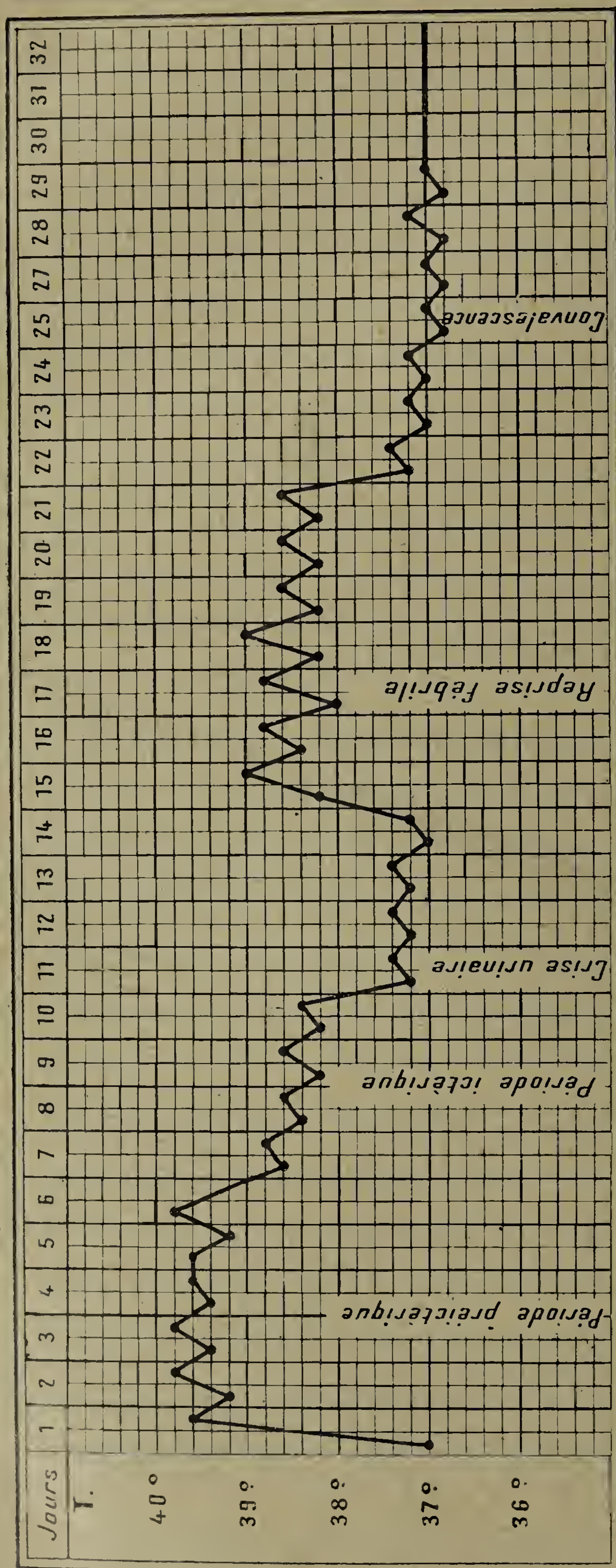


Fig. 20. — Spirochétose ictérohémorragique. Courbe schématique de la température. (Imité en partie d'après A. Valassopoulo.)

général, elle atteint d'emblée 39°-40° ; elle coïncide avec toute une série de petits signes : abattement, courbature, céphalée, myalgies, vomissements, langue chargée et sèche, rouge à la pointe et sur les bords, peau brûlante, anxiété précordiale, délire nocturne, herpès labial, etc.

Pendant les 4 à 5 premiers jours de la période d'état, la courbe de la température (fig. 20) décrit un plateau (39°5 en moyenne, parfois 40°) : c'est la période préictérique. Brusquement, plus rarement graduellement, il se produit une défervescence qui coïncide avec l'apparition de l'ictère ; elle se prolonge pendant un laps de temps, variable suivant les auteurs : 4 à 5 jours pour A. Valassopoulo, 7 à 9 jours

pour L. Wilmaers et E. Renaux, 9 à 10 jours pour Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy, etc.....

Chez certains sujets, la première rémission de la température se décompose en deux périodes : au début, le thermomètre marque entre 37°5 et 38°5 ; puis, il s'abaisse de quelques dixièmes pour se tenir autour de 37° ; comme nous le verrons plus loin, cette défervescence s'accompagne fréquemment d'une débâcle urinaire.

Parvenu à ce stade, le patient a donc présenté une crise fébrile suivie d'une phase de rémission ; c'est ensuite que survient la réascension thermique qui, au point de vue clinique, caractérise essentiellement la spirochétose ictérohémorragique. Dans les formes typiques, la température oscille entre 38° et 39°, pendant 6 à 10 jours ; chez les malades légèrement atteints, la recrudescence est à peine esquissée, mais, en aucun cas, elle ne paraît faire complètement défaut (fig. 23).

En général, l'apyrexie est définitive vers le 21e jour, parfois un ou deux jours plus tard.

Chez quelques patients, Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy ont signalé une curieuse particularité de la fièvre : chez un spirochétosique dont la température était sensiblement normale à 16 heures, celle-ci s'élevait neuf heures plus tard à 38°-39° ; cette réaction fébrile est à rapprocher du rythme nocturne des diarrhées observé antérieurement par A. Valassopoulo.

En résumé, la courbe de la température (fig. 20) se décompose en quatre phases : ascension brusque, abaissement de la température, reprise fébrile, apyrexie, évoluant en moyenne en trois septénaires.

Le précédent tableau comporte naturellement de nombreuses exceptions : la fièvre initiale peut être abrégée (1 jour) ou au contraire prolongée (7 jours) ; dans les deux cas, cette anomalie est d'un pronostic défavorable ; d'autre part, l'ictère n'est pas toujours un signe de défervescence et c'est pendant cette période que la température peut s'élever, quelques instants avant la mort, à 42° et même dans un cas à 43° ; enfin, la courbe thermique est influencée par cer-

taines complications : la diarrhée et les hémorragies l'abaissent; la parotidite la fait monter en général (A. Valassopoulo).

§ 2. *Modifications du pouls et de la tension artérielle; dilatation cardiaque.* — A. *Pouls.* — Les pulsations suivent naturellement les variations de la température; par conséquent, au début, le pouls est accéléré et se maintient autour de 120; il est alors petit et hypotendu. « A la fin de la première période, et surtout dans les cas graves, il devient intermittent, arythmique et très dépressible. Ceux qui ont une certaine expérience du typhus bilieux peuvent prévoir l'apparition de l'ictère à ce seul signe tant il est caractéristique. » [A. Valassopoulo (1)].

Avec l'abaissement de la température, le pouls se régularise et tombe parfois à 60 et au-dessous, notamment pendant la débâcle urinaire. Chez les malades où la fièvre ne cède pas, il est arythmique, petit, dépressible, dicrote, ce qui est d'un pronostic très défavorable. Lors de la reprise fébrile, les pulsations s'accélèrent derechef, mais ne dépassent guère 100.

Pendant la convalescence, la bradycardie est de règle et persiste parfois assez longtemps (A. Valassopoulo et Ph. Pagniez et collaborateurs).

B. *Tension artérielle.* — La tension artérielle est généralement abaissée : A. Valassopoulo l'évalue à 8 et 12 centimètres (sphygmomanomètre de Potain); pour Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy, elle oscille entre 5 et 10, la moyenne étant comprise entre 8 et 9; le minimum est de 5 à 6, parfois même il ne dépasse pas 3 (appareil Riva-Rocci).

Avec l'oscillomètre de Pachon, P. Nolf et J. Firket ont mis en évidence une diminution des deux valeurs de la tension artérielle : au début, le chiffre moyen de la pression minima se trouve aux environs de 7 cm. ; celui de la pression maxima aux environs de 12 cm.; au cours des jours suivants, la tension diminuera encore (4,5-9 cm.).

La dépression n'est point un symptôme de mauvais augure.

C. *Dilatation cardiaque.* — D'autres troubles de la circulation ont été encore notés : M. Garnier et J. Reilly ont observé un souffle d'insuffisance aortique et 4 cas graves de spirochétose ont présenté à S. Costa et J. Troisier (14) un syndrome de dilatation cardiaque aiguë: progressivement ou assez brusquement, l'aire de la matité cardiaque s'étend ; « elle dépasse à gauche le mamelon gauche et déborde, à droite, le sternum; sur une ligne transversale passant par les deux mamelons, on trouve des chiffres de 13 à 15 centimètres de matité absolue. Figurée au crayon dermographique, la forme de la matité paraît révéler une dilatation globale des ventricules. Le choc de la pointe est étalé et souvent difficile à percevoir. L'auscultation révèle de profondes modifications du premier bruit, caractérisées surtout par l'assourdissement. En même temps, le premier bruit se prolonge aux dépens du petit silence. Une fois même nous avons perçu nettement, pendant plusieurs jours, un véritable bruit de galop léger, lié vraisemblablement à la distension ventriculaire gauche ; nous n'avons pas observé de souffle. »

Au cours de la spirochétose, le sang présente des modifications cellulaires (myélocytose et anémie) et chimiques (cholalémie, azotémie); la coagulation est également troublée, etc. (tous troubles étudiés antérieurement, p. 167).

§ 3. *Céphalée.* — A condition que la fièvre soit sensible, tous les sujets, dès le début, se plaignent de maux de tête. La céphalée est souvent intense, mais, en dehors de sa précocité, elle ne présente aucun caractère spécial ; elle coïncide avec des vertiges, de l'anxiété précordiale, de l'agitation et de l'insomnie, et, dans les cas graves, avec du délire à prédominance nocturne, auquel succédera de la prostration typhique.

§ 4. *Myalgies et ostéalgies.* — Suivant la remarque de

A. Valassopoulo, ce qui donne un cachet particulier à la période préictérique, ce sont les myalgies ; dès nos premières observations, nous en avons montré la valeur diagnostique et A. Chauffard a bien mis en évidence leur importance. Depuis, tous les cliniciens les ont signalées et M. Bloch et P. Hébert en ont fait une étude spéciale : il s'agit de douleurs d'intensité variable, légères, supportables ou atroces, qui débutent avec la fièvre et disparaissent lors de la débâcle urinaire ; elles peuvent frapper toutes les masses musculaires de l'organisme, mais elles ont une préférence marquée pour les muscles du mollet et pour ceux de la nuque. La sensation douloureuse peut être spontanée et elle est toujours exacerbée par les mouvements et surtout par la pression *loco dolenti*.

Chez certains sujets, réalisant le « syndrome myalgique fébrile » de M. Bloch et P. Hébert, les douleurs musculaires occupent le premier plan du tableau clinique. D'apparition brusque, de violence extrême, elles abattent littéralement le malade ; tous les systèmes musculaires sont atteints et, chez un des malades soignés par ces médecins, les plus petits muscles même (main, face, abdomen, intercostaux, vraisemblablement aussi le diaphragme) étaient douloureux spontanément et à la pression.

Enfin (cas de E. Sacquépée et Guy-Laroche), les douleurs affectent parfois le type d'ostéalgies. Les os des membres inférieurs sont plus douloureux que les muscles et la palpation des condyles tibiaux et fémoraux arrache des cris au malade. En outre, celui-ci souffre de crises douloureuses spontanées, se traduisant par une sorte de contraction, d'enserrement des genoux.

§ 5. *Point phrénique.* — Sous le nom de point phrénique, S. Costa et J. Troisier ont fait connaître, au niveau du cou, en avant du scalène antérieur, une zone douloureuse à la pression. Le point phrénique droit est plus douloureux que le gauche, et, le plus souvent, seul douloureux. Il est accompagné généralement d'une douleur du foie assez vive à la

pression, soit à l'épigastre, soit sur la vésicule, soit dans la fosse lombaire. Cette douleur, par contre, peut exister quand le point phrénique fait défaut. On note parfois, en même temps que le point phrénique, une contracture discrète des droits de l'abdomen. La sensibilité phrénique peut disparaître quand survient l'ictère, ou, au contraire, persister pendant la convalescence. Elle n'est pas en relation avec la gravité de la maladie, mais avec la localisation de l'infection.

§ 6. *Réactions méningées.* — Antérieurement à l'apparition de l'ictère, certains spirochétosiques présentent un syndrome méningé, étudié spécialement par S. Costa et J. Troisier. Pour ces auteurs, les accidents nerveux comptent parmi les symptômes dominants et ils se manifestent par une céphalée intense, des vomissements fréquents, le signe de Kernig, la raideur de la nuque et l'attitude en chien de fusil; la réaction méningée s'observerait dans les 9/10 des cas. A la ponction lombaire le liquide céphalo-rachidien jaillit avec force; il est, en général, jaune, surchargé d'albumine et d'urée ; en outre, il existe un certain degré de leucocytose.

Ces diverses modifications ont été étudiées à propos de la physiologie pathologique; nous nous bornerons ici à reproduire les résultats d'un examen de liquide céphalo-rachidien, effectué chez un de leurs malades par S. Costa, H. Pecker et J. Troisier.

Analyse du liquide céphalo-rachidien au début d'une spirochétose à forme méningée.

Liquide clair floconneux.
Culot peu abondant.
Réaction leucocytaire intense.

Polymorphes	78 %
Lymphocytes	22 %

Nombreux éléments en cytolyse.

Albumine	0,40
Chlorures	6,90
Urée	0,55
Glycose	0,55

Le syndrome méningé a été observé, dès 1908, par F. Widal et P. Abrami chez le malade atteint d'ictère infectieux grave dont il a été déjà question dans ces pages ; il a été retrouvé par G. Guillain et Ch. Richet fils chez des malades où se succédaient en quelques jours un état méningé, puis de l'ictère. Actuellement, l'existence de cette réaction ne peut être contestée chez les spirochétosiques authentiques, mais l'accord cesse dès qu'il s'agit de préciser sa fréquence. Pour notre part, ce syndrome nous paraît faire défaut chez nombre de malades et, de leur côté, A. Valassopoulo, M. Garnier et J. Reilly, Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy aboutissent à la même conclusion. Et encore M. Garnier et J. Reilly, qui ont observé des réactions méningées chez 3 malades sur 11, attribuent-ils celles-ci à l'urémie coexistante.

§ 7. *Congestion vasculaire.* — La congestion vasculaire se manifeste cliniquement au niveau de la conjonctive oculaire et des téguments. Dans le premier cas, il s'agit d'un phénomène très précoce, préictérique, éphémère, présentant une réelle valeur au point de vue du diagnostic aussi bien chez le Cobaye que chez l'Homme. Dès que la fièvre est établie, les capillaires de la conjonctive se dilatent, s'injectent et quelques vaisseaux turgescents et contournés se détachent sur le fond rouge de la muqueuse.

D'une manière générale, les capillaires des téguments sont dilatés et, de cette façon, influent, comme nous le verrons, sur le ton de l'ictère.

§ 8. *Hémorragies.* — Peu de symptômes présentent des variations aussi étendues que les hémorragies (1), tant au point de vue de l'intensité et de la fréquence que de la forme.

Au Japon, les hémorragies sont assez banales pour que

(1) Nous ne parlons ici que des hémorragies appréciables cliniquement ; pour les phénomènes internes, voir l'anatomie (p. 148), l'histologie (p. 151) et la physiologie pathologiques (p. 173).

R. Inada et ses collaborateurs aient caractérisé la maladie par la double épithète d'ictérohémorragique. En Egypte, celles-ci sont également presque constantes et constituent un des signes classiques du typhus bilieux d'Alexandrie (A. Valassopoulo). Sur le continent européen, ces phénomènes sont assez rares et manquent le plus souvent ; aussi quelques auteurs français en ont-ils pris prétexte pour modifier le nom de la maladie.

La fréquence réelle des hémorragies est encore impossible à fixer numériquement ; rappelons, cependant, que L. Wilmaers et E. Renaux l'évaluent à 50 °/₀ et que, pour Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy, elle s'abaisse légèrement (13 fois sur 28 cas).

Cliniquement, les hémorragies se traduisent sous des aspects multiples : épistaxis, saignement des gencives, pétéchies, hématémèses, melæna, hémoptysies et hématuries.

L'épistaxis est de beaucoup la manifestation la plus commune et la plus précoce ; elle apparaît, en effet, à la fin de la première période. En France, elle est à peu près dénuée de gravité, bien qu'elle n'ait souvent pas de tendance à s'arrêter spontanément (P. Nolf et J. Firket); mais A. Valassopoulo a observé des sujets chez lesquels l'écoulement de sang par les fosses nasales prenait des proportions inquiétantes.

Les autres processus hémorragiques se produisent surtout à partir de la deuxième période : les gencives peuvent saigner et les pétéchies ne sont pas rares : le moindre traumatisme, les piqûres d'Insectes donnent lieu à des ecchymoses cutanées.

Les hématémèses ont été signalées par A. Valassopoulo qui n'en a compté que 6 cas sur 300 patients; les melæna paraissent encore plus rares.

Les hémoptysies sont exceptionnelles; au contraire, l'expectoration sanguinolente, sans signes de foyer, est assez fréquente et dénote une tendance hémorragique de la muqueuse bronchique.

La présence dans l'urine d'hématies décelables au microscope est courante ; l'hématurie, au sens clinique du mot, est exceptionnelle.

§ 9. *Modifications organiques.* — Du côté du tube digestif, les malades, au début de l'infection, accusent de la douleur au niveau de l'estomac et se plaignent de nausées, allant parfois jusqu'aux vomissements; ultérieurement, ces derniers peuvent parfois se reproduire, mais ils coïncident alors avec l'urémie.

L'exonération intestinale a été minutieusement étudiée par A. Valassopoulo : « La constipation est de règle dans le typhus bilieux. Dans quelques cas rares pourtant, les malades présentent de la diarrhée et même dans les cas graves, les selles deviennent souvent sanguinolentes et dysentériformes. Les selles, dans le typhus bilieux, présentent d'autres caractères particuliers, sur lesquels il est nécessaire de nous arrêter un peu. Elles sont colorées comme d'habitude, même bilieuses, pendant les 3 ou 4 premiers jours de la maladie, après lesquels elles se décolorent la plupart du temps, devenant argileuses, d'un gris cendré et même tout à fait blanches. Cette décoloration dure habituellement jusqu'à la crise urinaire, lorsque, de nouveau et par gradation, les selles reprennent leur couleur normale. Rarement, elles restent décolorées jusqu'à la 4e période, que nous n'avons jamais vu dépasser. La décoloration des selles a toujours été précoce, du 4e au 5e jour de la maladie, et en général elle a coïncidé avec l'apparition de l'ictère aux conjonctives et dans les urines ; la marche de ce signe, en rapport avec l'ictère, est en sens inverse d'habitude ; plus l'ictère est foncé, moins sont colorées les selles. Il y a des cas pourtant, et ce sont les plus graves, dans lesquels, malgré une teinte ictérique de la peau à peine marquée, les selles sont tout à fait décolorées, blanches ; il s'agit alors d'une décoloration par manque de sécrétion biliaire, par acholie. La décoloration des selles manque rarement, et nous avons cru remarquer que la conservation de la couleur des matières

fécales dénotait habituellement une issue favorable. Dans tous les cas où cette particularité a été notée, la convalescence a commencé dès la crise urinaire, et la reprise de la fièvre n'a pas eu lieu, ou elle n'a été qu'ébauchée. »

Notons, toutefois, que tous les sujets ne se comportent pas exactement comme ceux de A. Valassopoulo. Nous avons suivi des malades chez lesquels les matières n'étaient qu'incomplètement décolorées ; J. Castaigne et N. Fiessinger estiment que les fèces ne sont pas dépigmentées en général ; enfin, pour L. Wilmaers et E. Renaux, « les excreta intestinaux, et ceci est très caractéristique, sont presque toujours colorés. Nous n'avons observé que deux exceptions à cette règle ; leur décoloration partielle, souvent signalée, est due au régime lacté ».

Les modifications dont le foie et la rate sont le siège sont mal précisées et les rares indications, que nous possédons à ce sujet, sont discordantes. En ce qui concerne la glande hépatique, il ne semble pas contestable qu'elle est douloureuse, surtout au niveau de la vésicule, soit spontanément, soit à la percussion, soit encore à la pression.

La question se complique davantage quand il s'agit de décider si la spirochétose s'accompagne d'hypertrophie du foie, les auteurs niant et affirmant tour à tour celle-ci. Nous avons observé des malades se trouvant dans l'un et l'autre cas, et les divergences, pensons-nous, tiennent à ce que, l'hyperplasie hépatique étant transitoire, les résultats varient avec le moment de l'examen.

Vraisemblablement, cette même conclusion s'applique à la rate ; elle mettrait d'accord A. Valassopoulo, qui déclare l'organe hypertrophié dès le début, et M. Bloch et P. Hébert qui ne parviennent à le déceler que du 8e au 15e jour.

Chez un malade suivi par E. Sacquépée et Guy-Laroche, la rate était normale au début de la maladie et elle le demeura durant la phase aiguë et la rechute. Ce n'est qu'au soixantième jour de l'affection que l'organe augmenta de

PLANCHE XIII

Ictère orangé chez un spirochétosique. Cas du Dr G. L...

(Voir l'observation, p. 224.)



P. Jeantet, phot.

Demoulin frères, Sc.

volume assez fortement pour devenir perceptible à la palpation et spontanément douloureux. Cette splénomégalie persista une quinzaine de jours et ne s'accompagna ni de fièvre, ni d'ictère (1).

Dans quelques cas, excessivement rares d'ailleurs, N. Fiessinger et J. Castaigne ont noté un petit syndrome péritonéal, avec contracture de la paroi, vomissements porracés et constipation.

Enfin, nous mentionnerons quelques exemples de parotidite (F. Widal et P. Abrami, A. Valassopoulo, M. Garnier et J. Reilly, etc.), qui doivent plutôt prendre rang au nombre des complications. L'inflammation peut passer par les divers stades et aboutir à la suppuration. Lorsque cette dernière se produit, il importe d'en tenir compte au point de vue de l'appréciation des facteurs susceptibles de provoquer la fièvre.

§ 10. *Ictère.* — L'ictère est le symptôme cardinal de la spirochétose ictérohémorragique, mais il est des formes où il fait complètement défaut; il survient, en général, entre le 4e et le 5e jour (les dates extrêmes d'apparition paraissant comprises entre le 3e et le 8e jour); il débute par la cornée, puis se généralise à tous les téguments; entre temps, on observe de la cholurie. Dans les cas types, par suite de la congestion vasculaire de la peau déjà signalée, son ton est chaud, rougeoyant (pl. XIII); il se rapproche bien plus de la coloration d'une orange bien mûre que de celle des solutions picriquées; mais certains malades sont pigmentés en jaune clair, plus ou moins pâle, plus ou moins terreux, et aussi plus ou moins vif.

La persistance de l'ictère est en rapport avec son intensité; dans les cas moyens, toute trace de jaunisse a disparu lorsque le malade entre en convalescence; au contraire, après les jaunisses orangé intense, la pigmentation peut persister pendant plus d'un mois.

---

(1) Chez le malade en question, E. Sacquépée et Guy-Laroche ont noté l'apparition de petits ganglions sous-cutanés cervicaux qu'ils rapprochent des adénites que nous avons étudiées chez le Cobaye.

Notons, enfin, que l'ictère n'est pas influencé, en général, par la reprise fébrile.

§ 11. *Urines.* — La sécrétion urinaire ayant été étudiée dans le chapitre consacré à la physiologie pathologique (p. 179), nous nous bornerons ici à rappeler les faits essentiels au point de vue clinique : la cholurie est fréquente ; l'albuminurie et aussi la cylindrurie s'observent dans la plupart des cas. Pendant la période ictérique, les malades présentent de l'oligurie (50-100 grammes), ou même de l'anurie. Ensuite, il se produit une débâcle urinaire suivie d'une amélioration de l'état général : l'albuminurie diminue, l'azoturie augmente.

Dans les formes lentes, à terminaison fatale, le sujet peut succomber dans l'anurie.

§ 12. *Spirochéturie.* — Comme on l'a vu plus haut (p. 175), la spirochéturie est un phénomène quasi constant ; mais, au point de vue clinique, sa valeur symptomatologique est faible pour les raisons suivantes : la recherche extemporanée du parasite est très longue et fastidieuse ; elle ne peut fournir, en général, des résultats qu'après le premier septénaire ; malgré des recherches prolongées, elle demeure négative chez certains spirochétosiques authentiques ; enfin, il est impossible actuellement de différencier le *Sp. icterohemorragiæ* des autres représentants du genre (en particulier des saprophytes), en se basant sur les seuls caractères morphologiques (voir diagnostic microbiologique, p. 242).

Dans la pratique, on recherchera la spirochéturie au cours des deuxième, troisième et quatrième septénaires, et plus spécialement du 15ᵉ au 23ᵉ jour de la maladie ; l'examen se fera dans les conditions indiquées à propos de la physiologie pathologique (p. 175) et du diagnostic microbiologique (p. 242).

La spirochétémie ne peut figurer dans la sémiologie, car la rareté des parasites est telle qu'on ne saurait pratiquement compter les déceler ni sur les frottis, ni même à l'ultramicroscope.

§ 13. *Téguments : herpès, éruption érythémo-maculeuse et alopécie.* — A. *Herpès.* — Au cours de la période préictérique, l'herpès est assez fréquent (21 °/₀ des cas environ, L. Wilmaers et E. Renaux) ; il siège de préférence aux lèvres ; exceptionnellement, il peut envahir d'autres régions (pavillon de l'oreille) ; il est parfois hémorragique.

B. *Éruption érythémo-maculeuse.* — Sur 100 malades de P. Nolf et J. Firket, 10 présentaient une éruption érythémo-maculeuse : « Deux moments de l'évolution de la spirochétose semblent surtout favorables à son apparition : en premier lieu — et c'est le cas le plus fréquent — le septième ou le huitième jour, lorsque la fièvre commence à tomber ; en second lieu, le treizième jour ou le quatorzième jour, peu avant la rechute fébrile.

Cette éruption persiste d'ordinaire deux ou trois jours. Elle a un aspect morbilliforme constitué au début par des macules qui disparaissent à la pression, larges de deux à trois millimètres, entourées d'un cercle anémique et séparées les unes des autres par des intervalles de peau saine. Ces taches sont distribuées principalement au cou, au thorax, sur les épaules ; elles s'étendent le deuxième jour davantage et couvrent les bras, la face interne des cuisses, le ventre et le dos. Le visage est le plus souvent respecté.

Les macules ont d'ailleurs une tendance à l'accroissement excentrique ou à la confluence ; elles forment alors de larges placards, notamment aux fesses, la région lombaire, les creux axillaires ou poplités.

L'éruption pâlit déjà le troisième jour, prend parfois l'aspect d'un piqueté hémorragique. Le quatrième jour, tout a disparu.

Il est à remarquer que l'apparition d'une telle éruption cutanée ne s'accompagne pas d'une aggravation de l'état général du malade : le phénomène se produit aussi bien dans les cas légers que dans les cas graves.

Dans un de nos cas, qui se termina par la mort, l'éruption maculo-érythémateuse apparut au septième jour de la maladie, disparut le dixième, puis réapparut une seconde fois

au treizième jour quelques heures avant la mort. »

C. *Alopécie*. — Un dernier symptôme, pour compléter l'ensemble sémiologique qui précède, est encore à signaler, c'est la chute des cheveux, bien étudiée par Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy (1) : « Celle-ci, en dehors d'une observation de Martin et Pettit, n'est guère mentionnée. D'après ce que nous avons vu, c'est cependant un symptôme extrêmement fréquent et il n'y a guère de maladie, croyons-nous, qui entraîne l'alopécie de façon aussi régulière. Chez 26 malades observés à ce point de vue, nous l'avons notée 21 fois.

Cette chute de cheveux, qui paraît commencer vers le 25e jour, s'observe chez tous les convalescents de formes sévères. Elle est plus ou moins marquée et peut être quelquefois totale. Chez beaucoup de malades, elle se fait suivant le type le plus classique de l'alopécie en clairières et il n'est pas rare de voir tel convalescent de spirochétose quitter l'hôpital avec une alopécie qui joue à merveille celle de la syphilis. Il y a là une analogie de symptômes curieuse à relever entre deux maladies dues à des organismes certainement voisins.

L'alopécie, et en particulier sous sa forme en clairières, peut se voir après des spirochétoses à forme d'ictère catarrhal. C'est une donnée à retenir, car l'intérêt sera désormais de chercher ce qui peut conférer aux formes atypiques de la spirochétose une individualité clinique, qui pour les formes typiques est dès maintenant aussi tranchée qu'on peut le souhaiter. »

VIII. — Marche. Durée. Terminaison.

§ 1. *Incubation*. — L'incubation de la spirochétose ictéro-hémorragique est assez courte ; mais, à notre connaissance, une seule observation permet de la préciser numériquement : pour la première fois de sa vie et dans un milieu où aucun autre cas n'a été observé au cours des années anté-

rieures et postérieures, le D[r] G. L... fait des passages de virus les 2 et 4 septembre 1916 ; il part à la campagne bien portant et vaque normalement à ses occupations, pendant plusieurs jours, sans présenter de malaise ; brusquement, le 10, vers 16 heures, il se sent mal à l'aise : c'est le début d'une spirochétose (1) contractée 6 ou 8 jours auparavant.

Pour R. Inada, l'infection par voie cutanée déterminerait l'apparition de la spirochétose en général au bout de 5-7 jours, rarement au bout de 13 jours.

Dans un cas soigneusement étudié par L. Wilmaers et E. Renaux, la durée de l'incubation a été plus longue : il s'agit d'un blessé belge qui n'a vraisemblablement (?) pu s'infecter qu'antérieurement à son entrée à l'ambulance de Bourbourg ; or, comme la spirochétose s'est déclarée onze jours après son hospitalisation, les médecins belges en concluent que l'incubation est au moins égale à ce laps de temps.

Cette estimation est corroborée par S. Costa et J. Troisier.

Pour A. Valassopoulo, la durée se réduit à 2 ou 3 jours ; mais ce ne sont là que des déductions et non des faits d'observation.

§ 2. *Période d'état.* — Dans les cas de moyenne intensité ou graves, la période d'état se subdivise en quatre phases, dont la première est marquée par une fièvre assez élevée ; à celle-ci succède une jaunisse plus ou moins intense, qui souvent est le signe précurseur d'un abaissement de la température ; ensuite, le malade passe par une crise urinaire avec tendance à l'apyrexie, polyurie et hyperazoturie, coïncidant avec une sensation nette de mieux-être ; très fréquemment, cette dernière est brusquement interrompue par une reprise fébrile dont la durée est presque aussi longue que celle des trois premières phases.

§ 3. *Durée et terminaison.* — La durée de la maladie est variable : elle est conditionnée par la sévérité de l'infection.

---

(1) Voir l'observation complète, p. 224.

Dans les formes à syndrome d'ictère catarrhal, l'affection ne se prolonge guère plus d'une dizaine de jours; dans les cas de moyenne intensité et graves, l'évolution se termine environ en trois septénaires.

La mort peut survenir à toutes les phases de la maladie à la suite d'un trouble grave (intoxication, urémie, hémorragies, syncope, complications pulmonaires) ; cependant, elle est exceptionnelle avant le début du deuxième septénaire. Comme nous le verrons plus bas (p. 241) à propos du pronostic, le plus grand nombre des malades guérissent.

La convalescence est toujours longue et semble démesurée par rapport à la gravité de l'infection, surtout dans les formes légères; ce fait paraît être en rapport surtout avec l'anémie, peut-être aussi avec les séquelles de l'hépato-néphrite. Fréquemment, dans les cas moyens et graves, le retour à l'état antérieur exige 3 ou 4 mois, parfois davantage. Le malade est asthénique, se plaint de manquer de force; on doit se demander si ces troubles ne sont pas en rapport avec de l'insuffisance surrénale que les constatations histopathologiques faites chez l'Homme et le Cobaye rendent vraisemblable.

Pendant la convalescence, la bradycardie est de règle et persiste parfois assez longtemps (A. Valassopoulo et Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy).

IX. — Formes cliniques.

Les travaux initiaux de R. Inada, Y. Ido, R. Hoki, R. Kaneko et H. Ito avaient révélé une maladie nettement caractérisée, tant au point de vue parasitologique qu'au point de vue sémiologique. Mais les nombreuses observations qui se sont succédé au cours de cette guerre ont étendu démesurément le champ d'action du *Sp. icterohemorragiæ*, et des dernières recherches se dégagent, comme le pressentait en 1916 A. Chauffard, des types cliniques qui débordent largement les limites assignées tout d'abord à la spirochétose ictérohémorragique.

Actuellement, il faut reconnaître que le microorganisme d'Inada et Ido peut provoquer les manifestations ictériques les plus diverses, depuis les accidents légers qui sont le propre de l'ictère catarrhal bénin jusqu'aux formes les plus graves se terminant rapidement par la mort. Mais il y a plus, ce parasite engendre des maladies dont la jaunisse est totalement exclue.

La multiplicité des formes de spirochétose ictérohémorragique présentement connues ne doit pas nous faire oublier que nous sommes encore au début des études cliniques et que, vraisemblablement, le cadre de la maladie japonaise se modifiera notablement.

Sous ces réserves nous adopterons, à titre provisoire, la classification suivante, qui nous paraît correspondre aux faits établis par les nombreux confrères qui ont soigné des spirochétosiques.

Spirochétose ictérohémorragique.

§ 1. — *Spirochétose ictérique* :

A. Spirochétose à syndrome d'ictère grave.

B. Spirochétose à syndrome d'ictère infectieux, à recrudescence fébrile . . . . .

- *a*) Spirochétose à syndrome d'ictère catarrhal bénin.
- *b*) Spirochétose à syndrome prolongé.
- *c*) Spirochétose à syndrome méningé.
- *d*) Spirochétose à syndrome nerveux.
- *e*) Spirochétose à syndrome pulmonaire.

§ 2. — *Spirochétose anictérique* :

A. Spirochétose à syndrome méningé.
B. Spirochétose à syndrome myalgique.

§ 3. — *Spirochétose ictérique associée à la* :

A. Typhoïde.
B. Syphilis.
C. Diarrhée.

§ 4. — *Spirochétose anictérique associée à la leucémie.*

*
* *

Avant d'exposer analytiquement les diverses formes actuellement connues de la spirochétose ictérohémorragique, nous croyons bon de mettre sous les yeux du lecteur l'observation ci-après qui donne une idée générale très nette de la maladie et qui, en raison des circonstances où elle a été contractée, a la valeur d'une expérience :

En notre absence, le Dr G. L..., quarante-quatre ans, veut bien faire deux passages de virus chez le Cobaye, les 2 et 4 septembre 1916; notre collègue est un expérimentateur très soigneux, qui est chargé de la morve depuis plus de dix ans ; les manipulations en question s'effectuent sans incidents. Or, le 10 septembre, vers 16 heures, il se sent brusquement mal à l'aise : douleurs au niveau des reins et surtout au niveau des genoux, légère céphalée. La nuit du 10-11 est mauvaise ainsi que la journée suivante ; le sujet est très fatigué et tout ce qu'il peut faire c'est d'aller aux w.-c. situés à une dizaine de mètres de sa chambre. Ses matières sont brunes, elles resteront colorées d'ailleurs jusqu'au 15 où elles commenceront à pâlir. La nuit du 11-12 est meilleure que la précédente. Le mardi 12, l'urine est couleur acajou. Les journées des 13, 14 et 15 ne sont pas mauvaises bien que le malade se plaigne de violentes arthralgies (en particulier aux genoux). Le 14, on note de l'albuminurie et de la cylindrurie. Le 15, le sujet accuse de la myalgie et l'ictère apparaît. Le 16, l'état s'aggrave ; la nuit du 16-17 est très agitée ; le malade converse seul à haute voix et est obsédé de cauchemars professionnels. Le 17, il est très déprimé, torpide ; il continue à accuser des arthralgies et des myopathies; sa langue est chargée, saburrale et le nez renferme quelques petits caillots sanguins; tout le corps présente une coloration jaune orangé, éclatante (pl. XIII); le foie déborde légèrement, mais il est insensible à la palpation ; la rate n'est pas perceptible. Les autres organes (cœur, poumons) paraissent normaux. En somme, le malade réalise un

état typhique accusé, compliqué d'ictère intense. Le diagnostic semble évident; 2 Cobayes inoculés avec de l'urine meurent de spirochétose les 22 et 27 septembre ; le Cobaye qui a reçu 5 cm³ de sang succombe dans les mêmes conditions en 12 jours. Le 18, l'état est stationnaire. Le 19, le malade fait une rechute ; du 19-22, l'ictère persiste mais moins orangé; matières fécales très décolorées ; peu ou pas de sommeil ; faiblesse très grande. Lavages rectaux, lait, tisane, adrénaline ; les grands bains apportent un soulagement manifeste.

L'examen des frottis préparés avec le culot de centrifugation des urines décèle, le 20, des Spirochètes.

L'analyse des urines du 22 fournit les résultats ci-après :

Volume en 24 heures	2.370 cm³.
Couleur	Brun avec reflets verdâtres.
Aspect	Un peu trouble, ne s'éclaircit pas entièrement.
Dépôt	Peu abondant.
Odeur	Normale.
Consistance.	Fluide.
Réaction	Acide.
Densité moyenne	1,010.

	Par litre.		Par 24 heures.
	gr		gr
Acidité (en HCl).	0,72		1,70
Urée	16,47		39,03
Acide urique	0,365		0,865
Rapport de l'acide urique à l'urée . .		1/45	
Acide phosphorique	1,24		2,93
Rapport de l'acide phosphorique à l'urée.		1/13,3	
Chlorures (en NaCl)	2,4		5,68
Albumine proprement dite (sérine et globuline).	0,56		1,32
Glycose.	Néant.		
Pigments biliaires.	Très forte quantité.		
Urobiline	Forte quantité.		
Indican.	Traces.		

Conclusions : Cette urine renferme une très forte proportion de pigments biliaires et d'urobiline. Elle contient également de l'albumine (0 gr. 56 par litre, soit: 1 gr. 32 pour vingt-

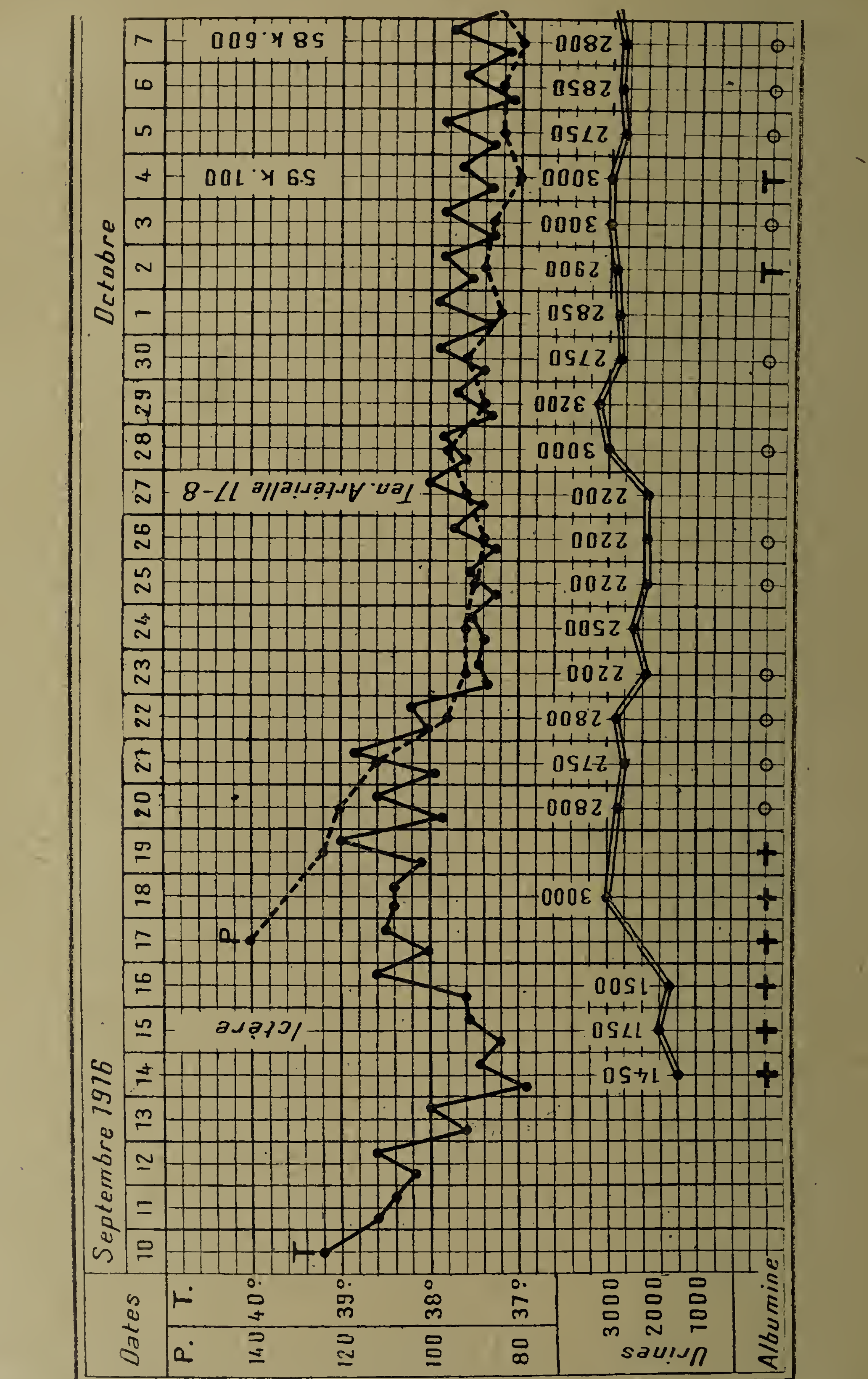


Fig. 21. — Spirochétose ictérohémorragique. Cas du D[r] G. L... Le malade s'infecte le 2 ou le 4 septembre. Le 10, il se sent subitement mal à l'aise. (V. l'observation, p. 224.)

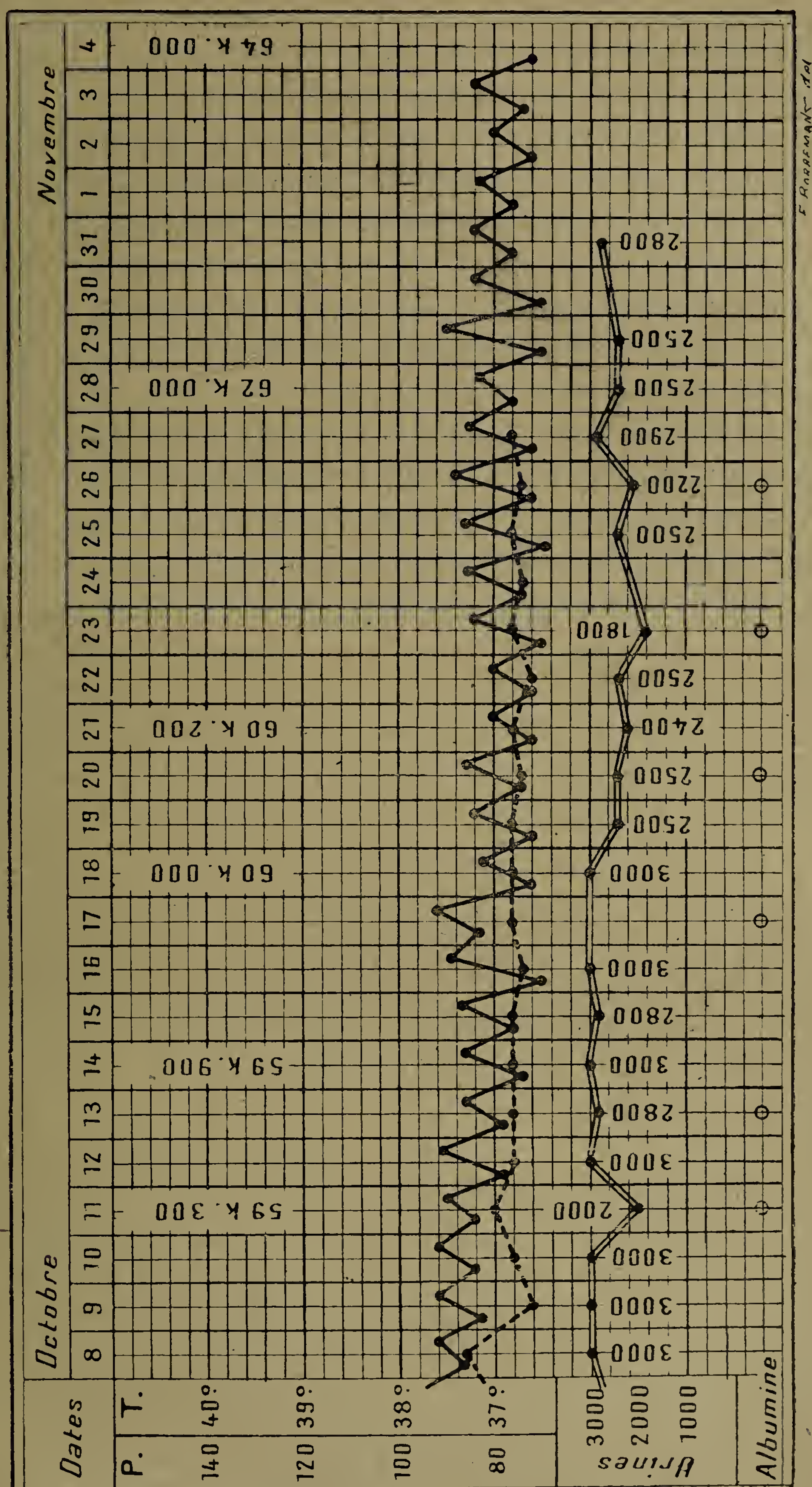


FIG. 22. — Spirochétose ictérohémorragique. Cas du Dr G. L...
(Suite du graphique précédent.)

quatre heures). On ne trouve pas de sucre. La recherche du sang par les réactifs de Meyer et de Weber est négative. La diurèse est assez forte (2.370 cm^3 en 24 heures) ; les proportions des matériaux azotés (urée 39 gr. 03 ; acide urique 0 gr. 865) sont notablement supérieures aux moyennes. Le chiffre de l'acide phosphorique (2 gr. 93) est sensiblement normal. Les chlorures (5 gr. 68) sont faibles.

Au point de vue microscopique, signalons de nombreux cylindres colorés en jaune vif.

A la même date, la résistance des hématies est normale.

A partir du 22, les nuits deviennent meilleures ; l'appétit revient progressivement. Le 29, deux Cobayes reçoivent l'un 5 cm^3 d'urine, l'autre le culot de centrifugation de 50 cm^3 dudit liquide : le premier succombe en 17 jours avec les symptômes caractéristiques de la spirochétose alors que le second ne présente pas de troubles. Le 2 octobre, l'albuminurie a disparu et le malade entre en convalescence ; il a perdu 10 kilogrammes et la majeure partie de sa chevelure et de sa barbe est tombée. Le 10 octobre, son sang fournit positives les réactions de déviation du complément et de neutralisation du virus. Le 28 octobre, le patient se lève pour la première fois, mais il ne reprendra pas son service avant trois mois.

Le séro-diagnostic a été pratiqué rétrospectivement à deux reprises, au bout de quinze et de vingt-deux mois : il était positif dans les deux cas à plus de 1/1.000.

Cette observation précise une notion importante : la durée de l'incubation est d'une semaine environ ; d'autre part, ce cas peut apporter un éclaircissement à la question que pose A. Chauffard dans son rapport, lorsqu'il se demande « si le passage du Spirochète par le Cobaye ne facilite pas ces localisations hépatiques ainsi que la forme ictérique de la maladie humaine » ; à ce point de vue, il convient de noter qu'au moment où le Dr G. L... s'est infecté, le virus avait atteint son maximum de virulence chez le Cobaye.

*
* *

§ 1. *Spirochétose ictérique.* — A. *Spirochétose à syndrome d'ictère grave.* — La maladie débute brusquement, avec des symptômes infectieux marqués : la température oscille entre 39°-40°; la céphalée est violente; le malade souffre de myalgies; en outre, on peut noter des phénomènes méningés : raideur de la nuque, signe de Kernig, vomissements. Quelques jours après, il se produit des hémorragies, souvent limitées aux fosses nasales et le patient est de plus en plus prostré.

Du 3e au 6e jour, un ictère orangé, flamboyant d'une intensité extraordinaire apparaît : les conjonctives oculaires sont jaune d'or; les téguments paraissent recouverts d'une couche de peinture.

La jaunisse s'accompagne d'un état général très grave : le patient, complètement abattu, pousse quelques gémissements et ne répond guère aux questions du médecin. Le facies est celui d'un typhique, la bouche sale, l'haleine fétide, la langue rôtie. A cette phase, la température s'est abaissée, mais le pouls reste rapide.

Le malade est oligurique, souvent même anurique ; la sonde ne ramène que de petites quantités d'une urine chargée de pigments biliaires, d'albumine, de cylindres et d'hématies. Le coefficient azotémique est très élevé. Les matières fécales sont puantes et le plus souvent décolorées.

Vers la fin du premier septénaire, la situation s'aggrave dans nombre de cas ; la dissociation entre la température (hypothermie) et le pouls s'accentue; l'adynamie s'exagère ; le malade tombe dans le coma et, après une crise urémique ou un accès d'œdème pulmonaire, il succombe.

Certains malades résistent; ils font une recrudescence fébrile et ne guérissent qu'après une convalescence extrêmement longue.

B. *Spirochétose à syndrome d'ictère infectieux, à recrudescence fébrile.* — Les diverses formes cliniques, qui se ran-

gent dans cette catégorie, sont caractérisées par une reprise fébrile qui est plus ou moins accusée, mais qui, cependant, ne semble jamais faire défaut.

La maladie type de ce groupe a été fréquemment réalisée dans les armées européennes au cours de la guerre 1914-1918 ; elle débute inopinément par des frissons, des étourdissements, de la prostration et des myalgies ; on peut observer, en outre, des épistaxis et de la diarrhée. Souvent, le malade est évacué du front avec le diagnostic d' « embarras gastrique fébrile » : la fièvre, en effet, atteint d'emblée 39° à 40°. Le patient se meut difficilement et il faut le faire porter.

Très rapidement, la prostration s'accroît et le sujet revêt un aspect typhique, le thermomètre oscillant, avec des rémissions matinales d'environ un degré, soit entre 38° et 39°, soit entre 39° et 40°. La langue est saburrale et les lèvres présentent des vésicules d'herpès.

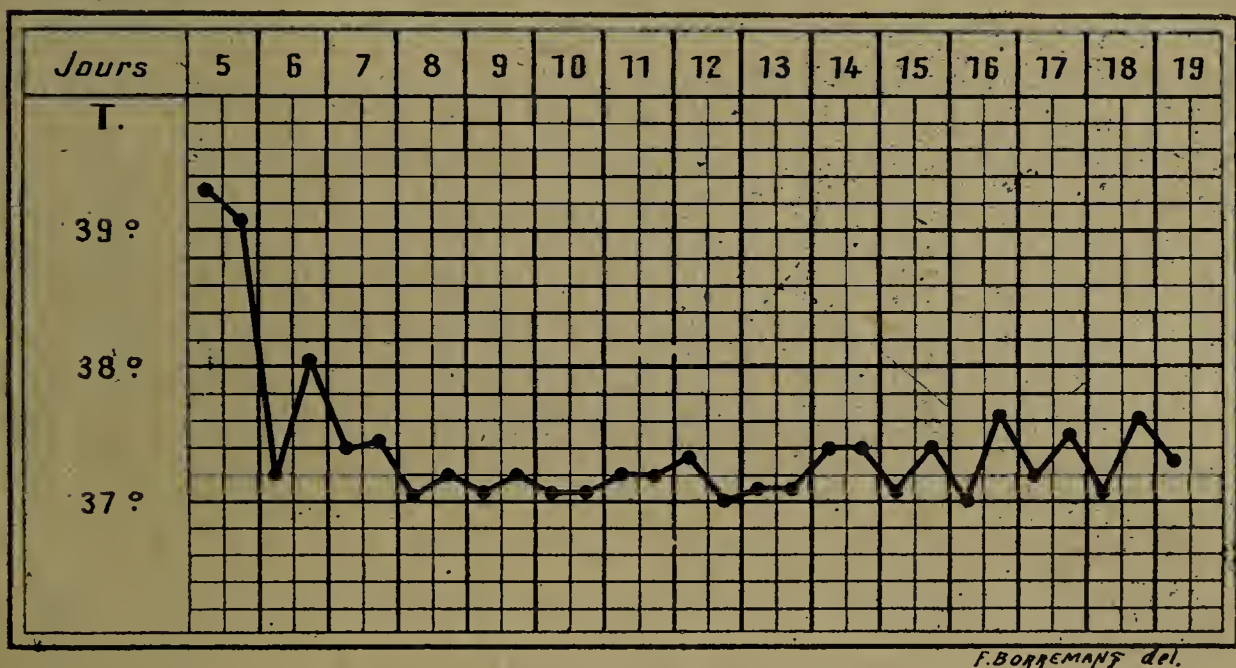
Du 3e au 6e jour apparaît l'ictère, le plus souvent orangé, ce qui est un bon signe de spirochétose. A ce moment l'urine est assez rare et fortement colorée ; elle renferme de l'albumine et des cylindres, parfois quelques hématies ; le sang se surcharge d'urée. En outre, des symptômes de réaction méningée (signe de Kernig, raideur de la nuque) peuvent se manifester chez certains sujets. Enfin, suivant les sujets et suivant aussi le moment de l'examen, le foie et la rate apparaissent hypertrophiés.

Au cours des jours suivants, la jaunisse s'accentue, les matières peuvent se décolorer et la température s'abaisse. Immédiatement après, il se produit une crise urinaire (2 à 4 litres) et les pulsations s'abaissent aux environs de 50. L'état général s'améliore et le malade donne l'impression d'entrer en convalescence : la température est presque normale (37°5) ; le pouls se ralentit encore (40), la polyurie augmente, l'albuminurie diminue et l'ictère commence à s'atténuer. L'apyrexie persiste de 4 à 8 jours. Après cette accalmie, la température présente, pendant 2 à 3 jours, de légères ascensions quotidiennes, puis elle s'élève brus-

quement à un degré légèrement inférieur à celui atteint lors de la première poussée : c'est la phase de reprise fébrile; exceptionnellement, il se produit une recrudescence des symptômes de l'ictère. Enfin, le thermomètre s'abaisse définitivement et le patient entre véritablement en convalescence. Celle-ci sera longue en raison de l'asthénie, de l'anémie, de l'amaigrissement et de l'hépatonéphrite dont il a souffert.

Nous ne possédons pas de documents permettant de préciser la mortalité dans cette forme; mais on peut affirmer qu'en France la guérison est la terminaison de beaucoup la plus fréquente.

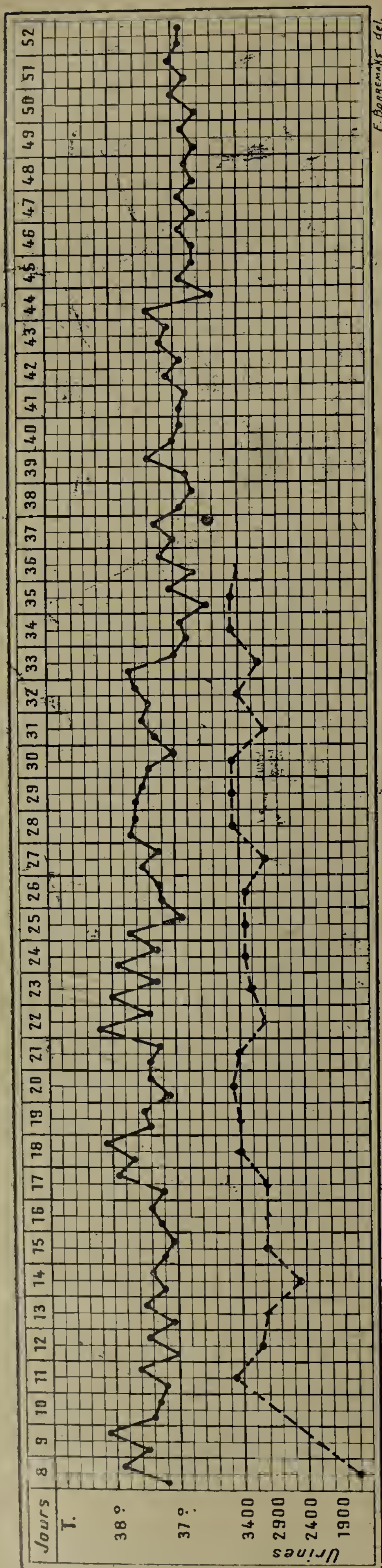
a) Spirochétose à syndrome d'ictère catarrhal bénin. —



(Courbe communiquée par le Dr Ph. Pagniez.)

Fig. 23. — Spirochétose ictérohémorragique à type clinique d'ictère catarrhal, à reprise fébrile.

Il résulte des recherches effectuées au cours des dernières années qu'un certain nombre d'ictères catarrhaux bénins, au sens classique de l'expression, sont provoqués par le *Sp. icterohemorragiæ*; actuellement, on ne saurait préciser le pourcentage des cas relevant de cette étiologie, mais le fait est incontestable, pour certains malades tout au moins.



(Courbe communiquée par le Dr Ph. Pagniez.)
Fig. 24. — Spirochétose ictéro-hémorragique, à reprises fébriles.

Tel patient, à propos duquel le diagnostic d'ictère catarrhal bénin s'impose pour tous les cliniciens, se révèle microbiologiquement comme un spirochétosique; les urines renferment le parasite d'Inada et Ido, les inoculations au Cobaye déterminent un ictère transmissible en série, enfin les réactions humorales sont positives.

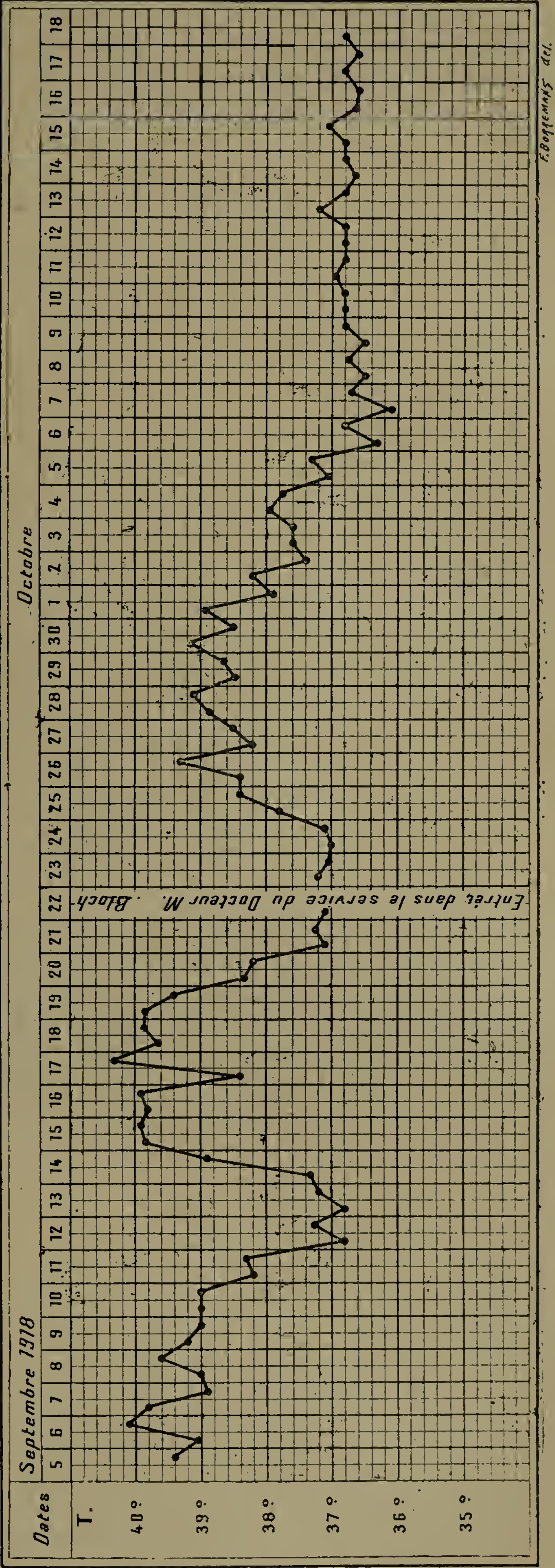
La symptomatologie de la spirochétose à syndrome d'ictère catarrhal bénin se confond avec celle de cette dernière maladie ; aucun trait important ne saurait y être ajouté et il est inutile de reproduire ici une description que fournissent tous les traités classiques.

Remarquons, toutefois, que la fièvre, quoique atténuée (37°5-38°), ne fait jamais complètement défaut et que le thermomètre permet de retrouver le trait caractéristique de la spirochétose, la recrudescence thermique (fig. 23) : « Il est peu de courbes, à condition qu'on suive les malades pendant un temps suffisant, sur lesquelles on ne puisse noter une recrudescence fébrile, au moins esquissée, et c'est là, bien certainement, un très bon signe de spirochétose ictérigène ». (Ph. Pagniez, A. Cayrel, P.-P. Lévy et J. de Léobardy.)

b) Spirochétose à syndrome prolongé. — M. Garnier et J. Reilly ont observé quelques spirochéto-

siques chez lesquels les divers symptômes, en particulier les poussées fébriles, se prolongent ou se reproduisent anormalement (fig. 24 et 25). Les exemples de cette forme sont encore trop peu nombreux pour qu'il soit possible de la schématiser. Nous résumerons deux observations des médecins précités :

Emile G..., soldat d'infanterie, est pris subitement, le 18 janvier, de nausées, de vomissements et de douleurs musculaires. Le 20, il présente un ictère léger; la rate est hypertrophiée. Jusqu'au 25, l'ictère s'accentue légèrement, tout en restant modéré, et la fièvre ne dépasse pas 38°. Le 26, le malade va mieux, l'ictère s'atténue, l'urine est abondante et renferme de nombreux Spirochètes. Le 3 février, la première reprise fébrile se produit, plus grave (39°) que la poussée initiale, prolongée jusqu'au 3 mars. Après



(Courbe communiquée par le Dr M. Bloch.)

Fig. 25. — Spirochétose ictérohémorragique, à reprises fébriles.

une apyrexie de 16 jours, on note une troisième recrudescence fébrile et, derechef, la spirochéturie est nette (64e jour de la maladie). Le malade entre définitivement en convalescence, mais son urine renferme des Spirochètes jusqu'au 103e jour.

Alors que l'apyrexie définitive est assurée dans la forme typique après une seule reprise thermique, la courbe du précédent malade a décrit trois recrudescences et la spirochéturie, au lieu de cesser vers la fin du troisième septénaire, s'est prolongée pendant plus de trois mois.

Chez le second malade de M. Garnier et J. Reilly, un adjudant d'infanterie, des poussées fébriles se succédèrent jusqu'au 100e jour de la maladie; chacune était accompagnée d'une légère augmentation de l'ictère et de la spirochéturie; au cours de la maladie, le foie et la rate présentèrent une augmentation sensible de volume. Cette forme « hépato-splénique » de la spirochétose est intéressante parce qu'elle rentre dans le cadre de la maladie de Hanot; il convient donc de rechercher dans quelle proportion celle-ci relève du *Sp. icterohemorragiæ.*

c) *Spirochétose à syndrome méningé.* — Dans le chapitre consacré à la sémiologie, au § 6 relatif aux réactions méningées (p. 211), nous avons rappelé les symptômes sur lesquels S. Costa et J. Troisier (17) se basent pour établir cette forme spéciale. Leurs travaux nous permettent d'en schématiser les traits essentiels : généralement, sans prodromes d'aucune sorte, le malade est pris de céphalée, de rachialgie, de vomissements, de myalgies, de frissons et de fièvre. A ce stade, si l'ictère n'est pas net, la maladie, avec l'herpès labial concomitant, en impose pour une méningite cérébrospinale : « la céphalée est pour ainsi dire constante; elle siège aux régions frontale et occipitale. La rachialgie est marquée aussi; elle se traduit par une contracture générale des muscles du tronc qui fait dire au malade qu'il est raide comme un morceau de bois.

La raideur de la nuque est un des premiers symptômes en date, et un des plus accentués. La tête est immobile, en extension; elle ne cède que difficilement aux mouvements

qu'on veut lui imprimer et il est impossible de rapprocher le menton du sternum.

La contracture des membres inférieurs se révèle par la position en chien de fusil ; mais elle est assez rare. En revanche, le signe de Kernig est constant. Qu'on le cherche dans la position couchée ou dans la position assise, il se montre toujours nettement positif.

Les troubles intellectuels sont assez rares, ils se manifestent surtout par l'agitation, la confusion mentale et un délire calme.

Les réflexes tendineux sont le plus souvent atténués ou même presque abolis. Les réflexes pupillaires, généralement conservés, sont parfois paresseux. Une seule fois nous avons constaté l'inégalité pupillaire. Une seule fois également nous nous sommes trouvés en présence de la photophobie. Nous n'avons jamais eu de nystagmus. La sensibilité des globes oculaires à la pression n'est pas constante. Quant aux réflexes cutanés, ils sont le plus souvent exagérés. On relève dans quelques observations une hyperesthésie nette de la peau de l'abdomen et même une contracture des muscles abdominaux en rapport évident avec les lésions hépatiques, et surtout la périhépatite, si fréquente et si intense dans les infections expérimentales.

Les troubles vaso-moteurs sont généralement peu marqués ; on provoque cependant assez facilement dans certains cas une raie cutanée vaso-motrice.

L'herpès est fréquent, mais non constant. L'éruption est en général discrète et limitée aux commissures labiales.

En dehors de l'herpès, les manifestations cutanées sont réduites à une éruption papulo-érythémateuse étendue aux extrémités supérieures et inférieures et qui précède généralement de quelques heures la rechute.

Les vomissements sont habituels au début de la maladie. Ils ont rarement le type cérébral. Mais on relève parfois la toux nauséeuse.

Le pouls est rapide; sa courbe est en général parallèle à celle de la température.

L'association des symptômes méningés aux symptômes généraux peut donner à la maladie des aspects différents suivant la prédominance des uns ou des autres.

Dans la forme complète, la méningite n'est qu'une complication de la maladie générale, une localisation de la septicémie. L'ictère et les symptômes généraux dominent la scène. Ici les réactions méningées peuvent échapper à l'attention si elles ne sont pas recherchées systématiquement.

Dans la forme méningée avec ictère, déjà la coloration de la peau passe au second plan. Les symptômes méningés, signe de Kernig, raideur de la nuque, céphalée, sont intenses et retiennent toute l'attention.

C'est vraisemblablement en présence de cas de ce genre qu'ont dû se trouver MM. Guillain et Richet, si l'on admet que leur syndrome doit être rattaché à la spirochétose ».

d) *Spirochétose à syndrome nerveux.* — Cette forme ne nous est connue que par deux observations de E. Sacquépée et L. Boidin : chez l'un des malades, les signes d'hépato-néphrite sont assez effacés et les accidents nerveux prennent une place prépondérante dans le tableau clinique. Comme l'azotémie a été marquée (3 gr. 33), les auteurs se demandent si ces derniers troubles ne relèvent pas en dernière analyse des perturbations hépato-rénales. En outre d'une réaction méningée aiguë, le patient souffrait de crises douloureuses localisées : « 1° à la tête ; 2° à la nuque ; 3° au niveau de la région périombilicale : partant de la colonne vertébrale, elles viennnent aboutir autour de l mbilic, prenant ainsi le caractère de douleurs en ceinture ; au niveau de l'ombilic elles sont profondes, très vives, s'accompagnent de nausées et semblent traduire la souffrance du plexus solaire ; 4° aux genoux, sensation de broiement, d'étau, irradiation dans les mollets, parfois en éclair, caractère qui évoque le tableau de ertaines crises tabétiques, aucun signe objectif au niveau de l'articulation, pas ou peu de douleur à la pression des masses musculaires, réflexes normaux ».

Chez un autre spirochétosique, L. Boidin et R. Dujarric

de la Rivière (communication manuscrite) ont observé un accès de confusion mentale.

Enfin, citons un malade de Pierre-Kahn et R. Debré réalisant un cas de spirochétose ictérohémorragique à syndrome psychique d'excitation cérébrale avec quelques éléments confusionnels.

e) Spirochétose à syndrome pulmonaire. — Nombre de spirochétoses ictérohémorragiques s'accompagnent de troubles pulmonaires; les examens histologiques que nous avons pratiqués nous conduisent à penser que, dans ces cas, il s'agit non point d'un syndrome spirochétosique, mais de complications broncho-pneumoniques. Nous ne prétendons pas trancher la question, pour deux raisons : tout d'abord, nous n'avons jamais disposé de pièces nous permettant de rechercher le microorganisme pathogène; d'autre part, la constance de lésions authentiquement spirochétosiques dans le poumon du Cobaye impose une certaine réserve ; il est possible que des processus analogues se reproduisent chez l'Homme.

§ 2. *Spirochétose anictérique.* — A Gœbel et surtout à S. Costa et J. Troisier (1916) revient le mérite d'avoir établi que le *Sp. icterohemorragiæ* est susceptible de provoquer chez l'Homme une maladie dont est exclu le syndrome considéré jusqu'alors comme essentiel, l'ictère. Rappelons à ce propos que, dans certaines conditions, à la suite de l'inoculation de cultures peu virulentes, le Cobaye succombe, lui aussi, sans avoir présenté de jaunisse.

Dès maintenant, les observations publiées permettent de distinguer, à titre provisoire tout au moins, deux formes de spirochétose anictérique :

A. *Spirochétose anictérique à syndrome méningé*;
B. *Spirochétose anictérique à syndrome myalgique.*

A. *Spirochétose anictérique à syndrome méningé.* — Cette forme a été nettement individualisée par S. Costa et J. Troisier. Son évolution est calquée sur celle de la spirochétose

ictérique à syndrome méningé, mais la jaunisse et même la cholurie font défaut. La maladie revêt l'apparence d'une méningite aiguë : début brusque sans ictère ni hémorragie, souvent pas de rechute fébrile, mais un état infectieux avec réaction méningée, céphalée, vomissements, parfois herpès, raideur de la nuque, signe de Kernig, tous symptômes disparaissant rapidement sans laisser de trace.

Quand la recrudescence fébrile se produit, S. Costa et J. Troisier observent : « une véritable méningite à rechute. C'est sans doute à cette forme que se rapportent un certain nombre de « méningites à cause indéterminée » ou d' « états méningés » dont on trouve la relation dans les Bulletins de la Société médicale des Hôpitaux.

Dans un cas, aux phénomènes méningés nous avons vu s'associer les troubles intellectuels caractérisés surtout par l'agitation, un léger délire et de la confusion mentale; le médecin traitant avait cru d'abord à une méningite cérébro-spinale, et seule l'apparition retardée de l'ictère orienta autrement le diagnostic. C'est là ce qu'on pourrait appeler la forme psycho-méningée de la spirochétose ».

Le liquide céphalo-rachidien est hypertendu et la réaction leucocytaire intense (polynucléose prédominante évoluant vers la lymphocytose ou lymphocytose d'emblée, 100-400 éléments par millimètre cube). L'analyse décèle une hyperalbuminose de 0 gr. 60 à 0 gr. 70 et une proportion d'urée oscillant autour de 1 gramme et pouvant s'élever à 4 grammes.

Dans les formes qui s'accompagnent d'un léger subictère, le diagnostic est facilement aiguillé dans le sens des recherches microbiologiques susceptibles de le confirmer ; quand toute trace de jaunisse fait défaut, les difficultés sont considérables. Seuls les signes suivants pourront faire suspecter la nature spirochétosique de la méningite : brusquerie du début, réaction cellulaire marquée du liquide céphalo-rachidien, azotémie, hépatalgie (inconstante) et splénomégalie.

Le diagnostic différentiel est à faire avec toutes les autres variétés de méningite, spécialement avec la méningite syphilitique pour laquelle, on l'a vu, la réaction de fixa-

tion du complément ne peut pas fournir de réponse significative (1).

B. *Spirochétose anictérique à syndrome myalgique.* — Cette spirochétose n'est encore connue que par deux observations de M. Bloch et P. Hébert.

Le lecteur trouvera à la sémiologie (§ 4, p. 209) la description détaillée du syndrome sur lequel repose la distinction de cette forme insolite. Il suffira ici d'en résumer les faits essentiels à l'établissement du diagnostic : brusquement, le malade est atteint de fièvre (40°) et de myalgies généralisées qui le terrassent ; les os et les articulations restent indolores ; ensuite, les conjonctives rougissent, les globes oculaires deviennent sensibles et des épistaxis représentent tardivement le syndrome hémorragique. La rate, non percutable au début, est perceptible du 8e au 15e jour.

A aucun moment, les malades ne présentent ni ictère cutané ni même de cholurie. Le tableau méningitique est complet : gémissements, photophobie, raideur de la nuque, signe de Kernig.

En dépit de quelques traits communs, M. Bloch et P. Hébert estiment que leur spirochétose anictérique « à syndrome myalgique fébrile pseudo-méningé » se distingue de la spirochétose anictérique méningée décrite par S. Costa et J. Troisier par les trois caractères suivants : lucidité, absence de céphalée, de vomissements, et intégrité du liquide céphalo-rachidien (2).

§ 3. *Spirochétoses ictériques associées.* — A. *Spirochétose ictérique associée à la fièvre typhoïde.* — A notre connais-

---

(1) M. Favre et R. Mathieu ont observé 7 cas de spirochétose anictérique. Le diagnostic microbiologique est simplement basé sur la spirochéturie; l'infection n'a pu être reproduite expérimentalement chez le Cobaye.

(2) Nous ne faisons pas figurer ici de spirochétose anictérique à syndrome rénal, pour la raison suivante : dans les cas de ce genre, en particulier chez les malades étudiés par M. Salomon et R. Neveu, par Manine, Cristau et Plazy, le Spirochète observé n'est pas assimilable au *Sp. icterohemorragiæ.*

sance, un seul cas, dû à M. Garnier et J. Reilly, est actuellement publié.

Après une courte évolution fébrile accompagnée de diarrhée, la température remonte à 40° et, au cinquième jour de cette fièvre, l'ictère apparaît. Mais la température reste en plateau et, quelques jours après, apparaissent des taches rosées qui permettent de poser le diagnostic de typhoïde; d'autre part, l'urine renferme des Spirochètes dont l'inoculation au Cobaye provoque un ictère mortel.

En 23 jours la spirochétose guérit; au contraire, l'infection typhique évolua avec de nombreuses complications et le séro-diagnostic, de cette dernière maladie ne devint positif qu'au bout de 4 mois.

B. *Spirochétose ictérique associée à la syphilis.* — Ici encore, nous sommes réduits à une seule observation de M. Garnier et J. Reilly. Bien que le Spirochète des urines ne fût pas transmissible au Cobaye, ces auteurs admettent que, chez le malade en question, le *Sp. icterohemorragiæ* se développait sur le terrain d'une syphilis secondaire en évolution. Cette observation corroborerait l'opinion exprimée jadis par V. Cornil, suivant laquelle l'ictère apparu chez un syphilitique secondaire serait dû à une infection associée.

C. *Spirochétose ictérique associée à la diarrhée.* — Cette complication n'a été également observée que chez un malade de A. Pissavy : un plongeur de restaurant parisien (1), parvenu à la sixième semaine d'une spirochétose ictérohémorragique authentique, est brusquement pris, en pleine convalescence, d'une diarrhée intense et incoercible, vraisemblablement due à une infection accidentelle, peut-être d'origine alimentaire; cette complication est suivie d'un fléchissement immédiat du taux des urines et, 6 jours après, le malade succombe avec de la sclérose rénale (fig. 17).

§ 4. — *Spirochétose anictérique associée à la leucémie.* — Un individu, atteint de leucémie subaiguë, entre à l'hôpital

(1) Voir son histoire, p. 193.

militaire de Marseille où il est l'objet d'un examen approfondi de la part de J.-A. Sicard et de ses collaborateurs H. Roger et L. Kindberg. Les urines renferment des Spirochètes visibles sur frottis; le séro-diagnostic et la réaction des immunisines sont positifs en ce qui concerne le *Sp. icterohemorragiæ.* Le malade finit par succomber : l'examen du foie décèle des Spirochètes.

Ce cas suscite de nombreuses hypothèses; en particulier, on peut se demander si la leucémie n'est pas en rapport avec la présence du microorganisme d'Inada et Ido.

X. — Diagnostic et pronostic.

§ 1. *Diagnostic clinique et pronostic.*

A. *Diagnostic clinique.* — Les indications fournies à propos de la sémiologie et des formes cliniques nous permettent d'être très brefs.

Actuellement, en présence d'un ictère fébrile, le médecin doit toujours songer à la spirochétose. Nous avons vu quels sont les symptômes susceptibles de confirmer cette supposition; dans les cas typiques, ceux-ci permettent de poser le diagnostic. Pour les formes légères, l'examen au lit du malade est insuffisant et force est de recourir aux procédés microbiologiques ; en face d'ictères bénins notamment, il convient de rechercher toujours le microorganisme d'Inada et Ido, car son aire d'action n'est point encore précisée.

En l'absence de jaunisse, le diagnostic clinique est impossible et, en présence d'un syndrome infectieux, aigu, dont l'étiologie ne s'impose pas, le clinicien le plus avisé ne peut prétendre à plus qu'à faire appel aux ressources du laboratoire afin de rechercher le Spirochète et, dans les cas positifs, de le différencier des formes saprophytes ou pathogènes qui peuvent s'observer chez l'Homme.

B. *Pronostic.* — Il nous paraît prématuré de tenter de fixer le pronostic des différentes formes de la spirochétose

ictérohémorragique ; les statistiques sont très peu nombreuses et surtout trop peu étendues ; elles ont, en outre, le très grave inconvénient de ne concerner souvent qu'un nombre restreint de types cliniques. C'est ainsi que les auteurs japonais ont publié des statistiques où la mortalité s'inscrit avec des pourcentages heureusement inconnus en France : 30,6 °/₀ d'après Inada, 40 °/₀ d'après Oguro et même 48 °/₀ d'après Nishi. En Égypte, A. Valassopoulo estime que la mort est la terminaison de la moitié des cas. Ces résultats s'expliquent aisément : au début des recherches, le *Sp. icterohemorragiæ* n'était incriminé que dans les cas graves ; comme la nature spirochétosique des ictères bénins n'était pas soupçonnée, ceux-ci ne furent pas recensés et ils ne figurent pas dans nombre de statistiques ; d'où la proportion considérable de morts signalée par les médecins japonais. En France, la spirochétose ictérohémorragique est infiniment moins redoutable, mais on ne saurait préciser numériquement la mortalité ; d'une façon tout à fait approximative et simplement pour fixer les idées, nous admettrons que, globalement, cette infection n'entraîne pas la mort dans plus de 5 °/₀ des cas.

Le pronostic est évidemment en rapport avec la forme clinique, avec l'intensité du processus infectieux ; aussi les spirochétoses à syndrome d'ictère grave et les spirochétoses sévères à recrudescence fébrile fournissent-elles le pourcentage le plus élevé des cas mortels. En revanche, la guérison paraît être la règle dans les formes légères.

Il est à remarquer que, quelle que soit la forme clinique envisagée, l'issue fatale ne survient guère avant la fin du premier septénaire, c'est-à-dire au moment ou l'hépato-néphrite est constituée.

Dans une certaine mesure, le fonctionnement du rein paraît régler le pronostic.

§ 2. *Diagnostic microbiologique.* — En ce qui concerne la spirochétose ictérohémorragique, les procédés de diagnos-

tic microbiologique applicables à la clinique sont au nombre de quatre (1):

A. *Mise en évidence extemporanée des Spirochètes en suspension soit dans l'urine, soit dans le liquide céphalo-rachidien.*

B. *Inoculation du sang, de l'urine et du liquide céphalo-rachidien au Cobaye.*

C. *Réaction des immunisines* (2).

D. *Séro-diagnostic par agglutination.*

En présence d'un malade suspect de spirochétose ictéro-hémorragique, voici notre conduite : 1° quelle que soit l'époque de la maladie, nous prélevons du sang pour le séro-diagnostic ; si ce dernier est négatif, nous renouvelons cette épreuve de 2 en 2 ou de 3 en 3 jours, jusqu'à la fin du troisième septénaire ; 2° si l'infection n'a pas dépassé la première semaine, nous inoculons du sang au Cobaye ; 3° du début du deuxième septénaire à la fin du quatrième, nous inoculons les urines au même animal ; 4° pendant le même laps de temps, mais plus spécialement du 15e au 23e jour de la maladie, nous recherchons extemporanément le *Sp. icterohemorragiæ* dans les urines ; 5° à partir du 15e jour et indéfiniment ensuite, à titre de contrôle, nous pratiquons, en outre, la réaction des immunisines ; 6° dans le cas de réaction méningée, nous recherchons le parasite dans le liquide céphalo-rachidien à l'ultramicroscope et sur frottis, ainsi que par inoculation au Cobaye (3).

A. *Mise en évidence extemporanée des Spirochètes soit dans l'urine, soit dans le liquide céphalo-rachidien* (4). — Dès les premiers cas observés, nous avons montré qu'il était possible, dans la pratique médicale, de déceler la présence du microorganisme d'Inada et Ido dans les urines des

(1) Nous avons déjà indiqué, p. 56 et 191, les raisons pour lesquelles la réaction de fixation du complément n'est guère utilisable en clinique.
(2) Pour ces diverses opérations, voir, en outre, p. 17, 56, 99 et 191.
(3) Voir ci-dessus, p. 147, les recherches de S. Costa et J. Troisier.
(4) Dans le sang, les Spirochètes sont trop rares pour que l'examen extemporané puisse fournir des résultats utilisables en clinique.

malades. A la suite de cette constatation, M. Favre et N. Fiessinger ont généralisé la méthode et en ont réglé minutieusement la technique. Renvoyant, pour divers détails, le lecteur à la première partie, p. 22, nous indiquerons simplement ici le procédé qui nous paraît le mieux adapté aux besoins de la clinique.

Aux moments opportuns, l'urine est prélevée le plus proprement possible, de façon à éviter, dans la mesure possible,



(Cliché communiqué par le Dr N. Fiessinger.)

FIG. 26. — Spirochètes saprophytes du méat de l'Homme.

les souillures par les Bactéries banales et par les Spirochètes du gland et de l'urètre antérieur : le sondage est avantageux ; 250 cm³, 500 cm³ si c'est nécessaire, sont centrifugés à grande vitesse, en additionnant les culots (1).

(1) En l'absence de centrifugeuse, et dans ce cas seulement, on recourra au procédé à la ligroïne de P.-P. Lévy et J. de Léobardy : *Concentration des Spirochètes.* — Utiliser de grands et longs tubes, qui permettent d'agir sur une centaine de centimètres cubes d'urine. Formoler celle-ci à l'avance, pour éviter la fragmentation des Spirochètes pendant la manipulation. Verser dans l'urine fraîchement recueillie du formol à 40 °/₀, dans la proportion de 5 à 6 cm³ pour 100 cm³ d'urine. Agiter, attendre ensuite deux à cinq minutes. Verser dans le fond du tube environ 6 cm³ d'alcool à 95°, puis 40 à 50 cm³ d'urine formolée, renverser trois fois pour mélanger. Verser, à la surface du tube, la ligroïne sur une épaisseur de 2 à 3 millimètres ; boucher avec un bouchon de liège. Il doit rester un espace d'air d'environ 2 à 3 centimètres de hauteur. Agiter violemment, pendant une minute, et abandonner le tube verticalement, sur la table. Il y a avantage à l'y laisser de 30 minutes à 1 heure, mais on peut se contenter de moins (15 à 20 minutes) ; si on laisse le tube beaucoup plus longtemps, cela ne présente pas d'inconvénients.

Prélèvement de l'émulsion. — Le mieux est d'opérer avec une pipette de gros calibre, sectionnée franchement, montée sur un tube de

Les examens se pratiquent soit entre lame et lamelle à l'ultramicroscope, soit sur frottis traités par les méthodes de Fontana-Tribondeau ou de Ravaut-Ponselle, exposées antérieurement.

En raison de son peu d'abondance habituelle, la recherche du *Sp. icterohemorragiæ*, sur fond noir et surtout sur préparations nitratées, est en général longue et fastidieuse et un résultat négatif ne comporte guère de signification. D'autre part, à l'ultramicroscope des images artificielles peuvent, à première vue tout au moins, en imposer pour le microorganisme d'Inada et Ido ; certaines urines sanglantes fourmillent de filaments spiralés, mobiles, offrant une ressemblance



(Cliché communiqué par le Dr N. Fiessinger.)

Fig. 27. — Spirochètes saprophytes dans l'urine.

frappante avec des Spirochètes. Cependant, l'abondance de ces formations, leurs relations avec les hématies, certains détails de structure empêchent d'assimiler ces images à des microbes véritables et les épreuves de contrôle (nitration notamment) établissent finalement que ces figures sont simplement le résultat de l'hémolyse des hématies par l'urine.

---

caoutchouc muni d'un embout de verre, qu'on tient entre les dents. Procéder par aspirations mesurées, faibles et courtes, de l'émulsion, le tube étant bien vertical et la pointe de la pipette en contact avec la surface interne du tube. Sous le contrôle de l'œil, avec un peu d'habitude, on arrivera très vite à saisir l'émulsion, et l'émulsion seulement, alors qu'au début on attire toujours dans l'effilure un peu du liquide sous-jacent, faute à éviter. L'émulsion recueillie est versée dans un verre de montre.

Étalements. — Les étalements seront pratiquée sur des lames dont la surface aura été flambée à haute température et refroidie. On y dépose III gouttes de l'émulsion sur lesquelles on verse II à III gouttes d'alcool absolu. Avec la partie effilée de la pipette, posée à plat sur la lame perpendiculairement à l'axe de celle-ci, par va-et-vient, on étale régulièrement ce mélange, où se détruisent, en un clin d'œil, les sphérules de l'émulsion. On dessèche ensuite la lame à 37° et on la traite par le procédé de Fontana-Tribondeau.

D'autre part, la morphologie des microorganismes en question n'est pas assez tranchée pour permettre une identification rigoureuse de diverses espèces saprophytes (fig. 26 et 27) et de certaines formes pathogènes.

Le sondage, après lavage soigneux du méat et de la région avoisinante et miction partielle préalable, permet d'éliminer



Fig. 28. — *Sp. icterohemorragiæ* dans le culot de centrifugation de l'urine. (Méthode de Fontana-Tribondeau.)

la majeure partie des germes banaux; cependant, en dépit de ces précautions, un examen soigné et prolongé peut en déceler quelques-uns. La différenciation du *Sp. icterohemorragiæ* et du *Sp. pettiti* Fiessinger (1) est plus délicate encore. Bien que la conformation ne soit pas identique, les caractères morphologiques sont insuffisants pour résoudre la

(1) Voir à ce sujet les publications de Manine, Cristau et Plazy, de A. Netter et M. Salanier, de N. Fiessinger et de A. Pettit.

question (comparer les figures 28 et 29, exécutées exactement dans les mêmes conditions à tous points de vue) : le *Sp. pettiti* est plus long, moins trapu, ses ondulations sont plus irrégulières, plus accusées et plus lâches. En revanche, le Cobaye est pratiquement réfractaire vis-à-vis de ce microorganisme et le sérum des malades qui le présentent ne ren-



Fig. 29. — *Sp. pettiti* dans le culot de centrifugation de l'urine. (Méthode de Fontana-Tribondeau.)

ferme ni immunisine, ni agglutinine, ni lysine pour le *Sp. icterohemorragiæ*.

La recherche du Spirochète dans le liquide céphalo-rachidien se pratique dans les mêmes conditions que pour l'urine mais avec plus de facilité, en raison de la pureté de cette sécrétion.

En résumé, dans certains cas, l'examen sur fond noir et l'observation des frottis permettent de déceler des Spi-

rochètes mais la spécification de ceux-ci est actuellement impossible ; pour combler cette lacune, il faut recourir à d'autres techniques, en particulier aux réactions du sérum.

Les résultats négatifs n'ont pas de portée.

B. *Inoculation du sang, de l'urine et du liquide céphalo-rachidien au Cobaye.* — Suivant la phase de la maladie, deux Cobayes reçoivent chacun par voie sous-cutanée, soit 5 cm³ de sang, soit 0,5-1 cm³ du culot de centrifugation de l'urine en suspension dans 4 cm³ de ce liquide.

Pour la sécrétion céphalo-rachidienne, on inocule, également sous la peau, la totalité des produits centrifugés, repris dans 4-5 cm³ de cette sécrétion.

Les animaux injectés sont suivis pendant au moins un mois. Dans les cas positifs, ils succombent avec des lésions ictérohémorragiques. Les surrénales, le foie et les reins renferment des Spirochètes facilement constatables, en général, à l'ultramicroscope. Si le parasite n'est pas décelable, on fait un nouveau passage par Cobaye. (Voir, en outre, la maladie chez le Cobaye, p. 99 et suivantes).

C. *Réaction des immunisines.* — Cette réaction a une haute valeur démonstrative ; elle n'est applicable qu'à partir du quinzième jour de la spirochétose ; on la pratique de la façon suivante (voir, en outre, p. 190) : mettre en contact, *in vitro*, pendant 15 minutes, une dose de virus un grand nombre de fois mortelle respectivement avec 1 et 2 cm³ du sérum à expérimenter ; inoculer les deux mélanges à deux Cobayes et faire un témoin ; suivre les animaux pendant 20 jours au moins. Le témoin succombe ictérohémorragique ; dans le cas où le sérum a été prélevé chez un sujet atteint de spirochétose ictérohémorragique, les animaux d'épreuve survivent.

D. *Séro-diagnostic.* — Après avoir mis en évidence les propriétés agglutinantes du sérum sanguin chez les sujets infectés par le *Sp. icterohemorragiæ*, nous nous sommes préoccupés d'appliquer la séro-réaction de F. Widal au diagnostic de la spirochétose humaine.

Technique. — La conduite de l'opération est calquée sur le procédé actuellement classique dans les laboratoires (1). Dans une série de cinq petits tubes à essais, on dépose 1 cm^3 d'une dilution dans l'eau physiologique à 1/25, 1/50, 1/125, 1/250, 1/500 du sérum à essayer. Ceci fait, on ajoute uniformément dans chaque tube 1 cm^3 d'une culture de *Sp. icterohemorragiæ* ; un sixième tube témoin renferme un mélange de culture et d'eau physiologique.

Pour les cultures, on utilise le milieu sérum de Lapin-eau physiologique, dont l'ensemencement remonte à 6-8 jours environ ; au moyen de l'ultramicroscope, on s'assure qu'elles sont suffisamment riches : plus les Spirochètes sont abondants, plus nets seront les résultats ; d'autre part, on élimine autant que possible celles qui renferment des agglomérations de microorganismes, ce qui ne se produit, en général, qu'assez tardivement ; comme on le verra plus loin, la présence des amas en question ne peut d'ailleurs pas prêter à confusion.

L'agglutination se produit assez rapidement ; entre 15° et 18°, il convient de la rechercher au bout d'une heure et demie environ ; une température plus élevée (37° par exemple) l'active ; enfin, elle persiste pendant plusieurs heures. Exceptionnellement, lorsque les cultures sont extrêmement abondantes, l'agglutination est appréciable à l'œil nu ; dans la pratique, l'emploi de l'ultramicroscope est nécessaire pour juger des résultats ; l'examen s'effectue de la façon habituelle, entre lame et lamelle *rigoureusement propres*. Les cas positifs se reconnaissent aisément : au lieu de se trouver à peu près isolés, de se mouvoir plus ou moins librement, les Spirochètes sont agglomérés par faisceaux et par amas assez volumineux ; ces derniers sont particulièrement significatifs : ce sont de petits sphéroïdes irréguliers, d'aspect granuleux, desquels émergent des microorganismes plus ou moins altérés, présentant des contorsions. Il faut noter, en effet,

(1) Il va de soi que toutes les manipulations sont effectuées aseptiquement.

que les sérums doués d'un pouvoir agglutinant jouissent en même temps de propriétés spirochétolytiques; il en résulte une action défavorable sur la vitalité des microorganismes, se traduisant par une atténuation de la réfringence, par un aspect blanchâtre et granuleux, par un effilochement de la forme et même par la fragmentation du filament spiralé en de minuscules globules. En d'autres termes, l'agglutination est doublée d'une lyse.

Ce dernier phénomène est important au point de vue du séro-diagnostic; il permet, en effet, de différencier les agglomérations de Spirochètes, formées spontanément dans le milieu de culture, des amas provoqués par le sérum agglutinant. Dans les premières, les microorganismes sont normalement constitués et doués de mouvements actifs ; dans les seconds, le noyau central est granuleux et les Spirochètes qui en émergent se meuvent plus ou moins lentement et sont le siège des altérations lytiques sus-indiquées.

Résultats. — Autant qu'une expérience prolongée pendant un an permet d'en juger, les résultats fournis par la séro-réaction appliquée à la spirochétose ictérohémorragique humaine peuvent être tenus comme concluants au point de vue clinique. Jusqu'à ce jour, nous n'avons pas observé de sérums humains normaux agglutinant le *Sp. icterohemorragiæ* et les sérums syphilitiques ne se comportent pas différemment (1) ; d'autre part, les séro-réactions positives ont toutes trouvé leur confirmation dans plusieurs des faits suivants : évolution clinique ultérieure, spirochéturie, inoculation au Cobaye, réaction des immunisines.

Chez les malades infectés par le microorganisme d'Inada et Ido depuis une dizaine de jours, le sérum renferme des agglutinines dont l'action, en général, est manifeste à la dilution de 1/500 ; fréquemment, le taux atteint le 1/1.000, qu'il peut même dépasser. La période, au cours de laquelle

(1) Nous n'avons pas pu essayer, à ce point de vue, de sérums de malades atteints d'autres spirochétoses.

ces phénomènes sont observables, mérite d'être précisée autant que faire se peut. En ce qui concerne l'apparition du pouvoir agglutinant nous nous bornerons, sans rien préjuger, à l'indication suivante : le séro-diagnostic positif le plus précoce, que nous avons effectué jusqu'à ce jour, est relatif à un malade du Dr Denéchau, parvenu au sixième jour de sa spirochétose; c'est en vain que jusqu'ici nous avons recherché à une date plus précoce cette réaction chez des sujets chez lesquels celle-ci est par la suite devenue positive. Au contraire, le laps de temps, pendant lequel les agglutinines persistent dans le sang des spirochétosiques, est très prolongé; nous ne saurions actuellement le limiter : nous devons nous contenter de citer le cas du Dr G. L... (1), dont le sérum est encore agglutinant à plus de 1/1.000 au bout de vingt-deux mois.

Dans la pratique, nous procédons de la façon suivante : nous recherchons la séro-réaction dès que la sémiologie en pose l'indication et, au cas de résultat négatif, nous renouvelons cette épreuve, à intervalles de 2 à 3 jours; il est inutile de dépasser le troisième septénaire à partir du début de la maladie; vers cette époque, en effet, les agglutinines ne semblent jamais faire défaut chez les patients atteints de spirochétose ictérohémorragique authentique.

En dépit du temps nécessaire à la constitution du pouvoir agglutinant, le séro-diagnostic nous apparaît actuellement comme le procédé réunissant, au point de vue clinique, le plus d'avantages : simplicité, rapidité, valeur probante. En effet, la constatation de la spirochéturie est assez aléatoire ; en second lieu, elle est souvent assez tardive ; enfin, elle ne permet pas la détermination spécifique (forme pathogène ou saprophyte) du microorganisme observé. D'autre part, l'inoculation au Cobaye, dont la valeur démonstrative dans les cas positifs est incontestable, nécessite des animaux plus ou moins faciles à se procurer, et susceptibles de succomber à des infections banales ; en dehors du temps nécessaire à

(1) Voir son observation, p. 224.

l'apparition des Spirochètes dans le sang, puis dans l'urine du malade, il faut tenir compte de la durée de l'évolution de la maladie (1) chez ce Rongeur (10 à 12 jours en moyenne, parfois quatre semaines) ; en outre, les conditions nécessaires à la transmission expérimentale du virus de l'homme au Cobaye sont loin de se trouver toujours réalisées (2). Enfin, la recherche des immunisines, dont la signification est indiscutable, n'est guère applicable qu'au delà du quinzième jour à partir du début de la maladie humaine et comporte plusieurs des inconvénients déjà signalés à propos de l'inoculation.

En somme, au point de vue pratique, le séro-diagnostic, malgré ses avantages sur les autres procédés, présente l'inconvénient d'être relativement tardif ; en revanche, il est applicable aux convalescents de toute date et même aux anciens spirochétosiques guéris depuis un laps de temps considérable. Enfin, cette réaction peut être effectuée loin du malade, avec du sérum recueilli depuis plusieurs semaines, ainsi que le prouve, entre autres, l'observation suivante : des échantillons de sang sont prélevés, en Champagne, les 18 et 27 septembre 1917, sur deux spirochétosiques authentiques, par le Dr Sacquépée ; le séro-diagnostic, pratiqué à Paris le 6 janvier 1918, est positif au delà du 1/500 pour les deux malades.

XI. — Thérapeutique et prophylaxie.

Dans ce chapitre, nous envisagerons le traitement général, la sérothérapie, la vaccination et la prophylaxie.

§ 1. *Traitement général.* — Dans son ensemble, le traitement de la spirochétose ictérohémorragique se confond avec

(1) Sur la durée de l'incubation de la spirochétose chez le Cobaye, voir p. 129.

(2) D'après M. Garnier, sur 26 inoculations de sang et d'urine prélevés sur des spirochétosiques, 4 seulement ont infecté le Cobaye.

celui de l'ancien ictère infectieux. Tout d'abord, on assurera la propreté de la bouche par des lavages et brossages répétés plusieurs fois par jour; d'autre part, on fera prendre journellement un grand lavement froid.

La diurèse sera l'objet d'une surveillance attentive et on la stimulera, au besoin, par l'administration de médicaments appropriés (eau lactosée, urotropine); l'alimentation sera réglée d'après les indications fournies par l'analyse des urines.

En cas de fièvre dépassant 39°, nous recommanderons les grands bains à 33°-35° qui procurent un soulagement que les malades apprécient. Contre la dépression, l'adrénaline trouve ici encore une indication formelle; certains médecins préconisent l'huile camphrée.

A l'urémie confirmée, convulsive ou dyspnéique, on opposera les ventouses scarifiées, les injections de sérum glycosé à 40 °/₀₀ (1) et surtout la saignée veineuse abondante.

A. Valassopoulo estime que l'opothérapie hépatique agit favorablement.

En tant qu'il s'agit d'une spirochétose, il a paru rationnel à certains de recourir aux médications arsenicales, ce que de nombreux médecins, tant au Japon qu'en Allemagne, ont tenté, sans succès, semble-t-il. Pour notre part, l'existence de l'hépatonéphrite nous paraît imposer une grande réserve dans l'administration de produits aussi toxiques.

Les complications comportent naturellement les médications employées dans les autres maladies.

§ 2. *Sérothérapie.* — Dès que nous avons eu un sérum actif, possédant des propriétés réelles contre le *Sp. icterohemorragiæ*, nous nous sommes empressés de le mettre à la disposition des confrères qui soignaient des spirochétosiques.

A la Société médicale des Hôpitaux, N. Fiessinger et

(1) Chez le Cobaye parvenu à la période ultime de la spirochétose, l'injection de la solution physiologique saline provoque souvent la mort; le sérum glycosé est mieux supporté.

E. Leroy ont publié une note sur l'action rapide du sérum, qui démontre que, dans un cas, ils ont obtenu une « grande amélioration ».

Nous signalerons ensuite les résultats qui nous ont été communiqués :

Nous avons reçu de MM. S. Costa et J. Troisier une observation datant de décembre 1917, qui indique que le sérum a été employé dans un cas grave à forme méningée. Les injections ont été pratiquées d'abord sous la peau, puis dans le canal céphalo-rachidien. Le malade a guéri.

M. Marcel Garnier a réuni treize observations : « Dans aucun de ces cas, l'ictère ne parut manifestement influencé. De ces observations, on peut conclure que, dans les conditions où nous étions placés, et aux doses où nous l'avons employé, le sérum ne semble pas avoir une action manifeste sur l'évolution de la spirochétose ictérigène. »

Dans l'armée belge, le sérum a été utilisé, d'abord par M. E. Renaux et ensuite par M. L. Wilmaers, qui ont réuni six observations. Le 4 juillet 1917, M. le médecin de bataillon E. Renaux, qui a expérimenté le sérum à l'hôpital militaire de Bourbourg, nous écrit : « Mon impression, à l'heure actuelle, est que le sérum a surtout agi sur l'état général, qui s'est trouvé amélioré d'une façon constante très rapidement : cessation des hémorragies, élévation de la tension sanguine, disparition de la céphalée, qui accable souvent ces malades.

Le sérum n'a pas agi sur le début de l'élimination des Spirochètes, qui s'est produite, comme dans les cas non soumis à la sérothérapie, vers le 15e jour; je dois ajouter que la durée de l'élimination a paru nettement diminuée.

Quant à la rechute, je ne puis l'apprécier jusqu'à présent; elle s'est produite comme dans les cas non traités spécifiquement. Les autres cas furent trop bénins pour que je puisse émettre une appréciation.

Ce ne sont, me direz-vous, qu'impressions. C'est vrai,

mais il en est une qui me domine, et qui me paraît agir également sur mes confrères de Bourbourg : nous n'oserions pas laisser sans sérum une spirochétose d'allure grave.

C'est dire que, malgré le petit nombre des cas graves, notre impression clinique est nettement favorable à la sérothérapie. »

Le Dr E. Renaux a été remplacé par M. le médecin principal L. Wilmaers, qui ajoute deux observations personnelles aux 4 cas vus par son prédécesseur. Voici ses conclusions :

« Ces premiers résultats sont très encourageants et, s'ils venaient à être confirmés, présenteraient un réel intérêt, tant au point de vue thérapeutique que surtout épidémiologique. Que de fois n'avons-nous pas constaté, en l'absence de traitement spécifique, une élimination lente des Spirochètes, au point de n'être pas terminée deux mois et même trois mois et davantage après le début de l'affection !

D'autre part, je dois à la vérité de vous signaler un cas de spirochétose encore en traitement, très caractéristique, quoique peu grave, et que je n'ai pas injecté. Or, ce cas a évolué très normalement et l'élimination des Spirochètes par les urines, commencée le 16e jour de la maladie, était terminée le 21e jour. »

Citons maintenant une observation de P. Nolf et J. Firket. Malgré deux injections sous-cutanées de sérum antispirochétosique, l'état nerveux du malade reste inquiétant : « Dans l'idée que la gravité de la situation dépendait de la localisation nerveuse, nous songeâmes à porter le sérum directement au contact du système nerveux. Déjà après deux injections intrarachidiennes de 40 cm^3 chacune, faites à 24 heures d'intervalle, il y avait une amélioration considérable dans l'état général du malade, et notamment du côté du sensorium ; mais nous découvrîmes alors que le malade sortait de l'état général très grave où il était plongé depuis quelques jours avec une paraplégie flasque des membres inférieurs compliquée d'anesthésie, de rétention

d'urine, d'incontinence des matières fécales, d'une escarre très étendue de la région sacrée et de petites escarres au niveau des talons, c'est-à-dire avec tous les signes d'une myélite diffuse du segment lombo-sacré de la moelle épinière. Ultérieurement ces différents phénomènes présentèrent une tendance à l'amélioration : la sensibilité au contact revint en partie; les réflexes de défense disparus au début prirent une extension et une intensité progressivement croissantes; les troubles trophiques se limitèrent et les plaies du décubitus se couvrirent de bourgeons; mais le malade, qui était un ancien blennorragique, succomba aux suites d'une affection urinaire ascendante apparue à la suite des cathétérismes nécessités par la rétention d'urine existant déjà avant l'essai de sérothérapie intrarachidienne.

Nous avons eu l'impression nette que, sans l'emploi du sérum, le malade fût mort dans les conditions où étaient morts deux soldats présentant les mêmes symptômes que lui, symptômes relevant, ainsi qu'il a été dit, de l'atteinte de tout le névraxe par le virus.

Grâce à la sérothérapie, le malade a pu franchir la période d'infection diffuse du système nerveux. Et nous avons pu assister, par suite d'une survie assez longue, à une localisation du processus sur une partie du système nerveux.

Les choses se sont passées, dans ce cas, comme dans les myélites qui font suite à une atteinte de la maladie de Heine-Medin, chez lesquelles on assiste également, mais cette fois de par l'évolution naturelle du mal, à une fixation secondaire sur telle ou telle partie du système nerveux, après une période primitive pendant laquelle les réactions du système nerveux indiquent une atteinte générale et diffuse. »

A la suite des essais effectués sous sa direction avec notre sérum, le Dr Bassett Smith, Deputy Surgeon General, nous écrit le 9 septembre 1918, du R. N. College, à Greenwich : « Experiments here convinced me of the great value of the serum and it was sent to our naval forces at Dunkerque and I have recommended its supply to all our naval forces

in France for use, if required. This has approved of by the Admiralty. »

Les médecins japonais et allemands, qui ont traité des spirochétosiques par la sérothérapie, s'accordent pour reconnaître son action favorable. Les résultats obtenus par R. Inada, Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani sont les suivants : la mortalité a été de 23,7 % après sérothérapie intraveineuse, de 17,3 % chez ceux où on a eu recours à la voie sous-cutanée contre 30,6 % chez les malades non traités par le sérum : ce chiffre relativement bas serait dû à ce que cette statistique ne comporte qu'un très petit nombre de spirochétosiques au-dessus de quarante ans; or, au Japon, la maladie serait particulièrement grave passé cet âge.

En ce qui concerne les seules formes sévères, les pourcentages de mortalité, constatés au Japon par les médecins sus-indiqués, sont les suivants :

Spirochétosiques témoins	57 %
Spirochétosiques traités par la sérothérapie (administration sous-cutanée).	40 %
Spirochétosiques traités par la sérothérapie (voie intraveineuse)	38,5 %

Quelles conclusions devons-nous tirer provisoirement de ces indications ?

En présence d'une infection confirmée par le *Sp. icterohemorragiæ*, il faut instituer *sans délai* la sérothérapie spécifique ; celle-ci n'est, en effet, efficace que dans les premiers jours de la maladie; en assurant l'immunité passive chez l'Homme, elle s'oppose par son action spirochéticide et spirochétolytique au développement des parasites : en trois heures, une dose de 20 cm³ de sérum rend le sang d'un malade incapable d'infecter le Cobaye; d'autre part, la date d'apparition des anticorps spécifiques est avancée de plusieurs jours (8e ou 9e jour); enfin, par suite de la sédation des divers symptômes (ictère, anémie, hémorragie, etc.), la durée de la spirochétose est réduite.

En ce qui concerne le mode d'administration et la poso-

logie, nous ne saurions encore fixer de règle précise. A titre d'indications provisoires, voici ce que nous conseillons : on réservera la voie intraveineuse pour les cas très sévères, l'injection sous-cutanée étant le plus souvent indiquée; aussi précocement que possible, on inoculera le premier jour 60 cm³ de sérum en deux fois (40 cm³, puis 20 cm³) ; les 2 ou 3 jours suivants, selon les indications spéciales à chaque malade, on pratiquera une injection de 20 à 40 cm³ *pro die*.

En présence de réactions méningées accusées, on aura recours à la voie intrarachidienne.

Dès que les lésions d'hépatonéphrite sont constituées, l'emploi du sérum ne paraît plus aussi recommandable.

§ 3. *Vaccination.* — La vaccination de l'Homme a été tentée par Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani, dans un but prophylactique.

Avec le vaccin utilisé pour les Cobayes (p. 137), ces expérimentateurs commencèrent par immuniser un Cheval; après avoir constaté la présence des anticorps dans le sang de ce dernier, ils injectèrent, par voie sous-cutanée, le même produit à l'Homme afin de l'immuniser à son tour. Les inoculations furent pratiquées à intervalles de 5 jours, la première étant de 0,5 cm³, la seconde de 1 cm³, la troisième de 2 cm³. Le premier prélèvement de sang fut effectué 10 jours après la dernière injection; le sérum ainsi obtenu, essayé sur Cobaye, renfermait une faible proportion d'immunisines. Aucun fait clinique ne permet de se rendre compte du degré de protection que la vaccination, ainsi pratiquée, peut conférer à l'Homme.

§ 4. *Prophylaxie.* — En l'état actuel de nos connaissances, on ne peut songer à instituer sur des bases rigoureuses la prophylaxie de la spirochétose ictérohémorragique. Cependant quelques principes directeurs peuvent être posés : tout d'abord la notion des animaux réservoirs de virus impose la destruction des Rats par tous les moyens possibles (1);

---

(1) Voir, p. 196, les résultats obtenus à Alexandrie et à Smyrne.

en second lieu, on doit avoir recours aux mesures mettant obstacle à la souillure du sol, des boues et des eaux par les fèces, les urines et les excreta divers des animaux réservoirs de virus et des sujets humains infectés par le Spirochète d'Inada et Ido. Il est indiqué également de supprimer les foyers d'infection : charniers, cuisines, abattoirs, boues, eaux polluées, etc., qui attirent les Rats par l'intermédiaire desquels le *Sp. icterohemorragiæ* se transmet à l'espèce humaine.

A ce point de vue, Y. Ido, R. Hoki, H. Ito et H. Wani ont réalisé des expériences qui paraissent décisives : à deux reprises, en procédant à la désinfection du sol et en faisant assécher certaines parties d'une mine de charbon, ils ont pu arrêter la propagation de la spirochétose. Or, antérieurement, en une semaine, dans la première exploitation, 9 ouvriers sur 30 avaient contracté la maladie; pour la seconde, la proportion s'élevait à 19 sur 50


London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY

BIBLIOGRAPHIE

Le présent travail a été élaboré au cours de la guerre 1914-1918. Malgré nos efforts, nous ne pouvons prétendre à fournir une bibliographie complète; les circonstances ne le permettaient pas.

Nous tenons à signaler les services que nous ont rendus le *Bulletin de l'Institut Pasteur* et le *Bulletin mensuel de l'Office international d'Hygiène publique.*

I. — Ictère infectieux.

Ne figurent ici qu'un très petit nombre de travaux au moyen desquels le lecteur pourra établir la bibliographie de l'ancien ictère infectieux, que nous jugeons inutile de reproduire.

ABRAMI, P. — Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires. 1 vol. in-8°, 170 p., Paris, 1910.

BERNHEIM. — Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales, article « Ictère », XV, 4e série, 388-452, 1889.

CHAUFFARD, A. — Traité de médecine Charcot-Bouchard, III, 741-771, 1892.

DUPRÉ, E. — Les infections biliaires (Étude bactériologique et clinique). 1 vol. in-8°, 210 p., Paris, 1891.

GUILLAIN, G. et RICHET, CH. (fils). — Étude sur une maladie infectieuse caractérisée par de l'ictère et un syndrome méningé. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, LIV, 289-299, 1910.

KELSCH, A. — Traité des maladies épidémiques; étiologie et pathogénie des maladies infectieuses, I, 178-198, Paris, 1894.

MARTIN, L. et PETTIT, A. — Larrey et la spirochétose ictérohémorragique. *La Chronique médicale*, XXIII, 314-316, 1916.

MATHIEU, A. — Typhus hépatique. Rechute. Guérison. *Revue de médecine*, VI, 633-638, 1886.

MONTI, A. — Epidemiologia, patologia e patogenesi della spirochetosi itterogena. 1 vol. in-8°, 88 p., 3 pl. doubles, tiré à part du *Bolletino della Societa medico-chirurgica di Pavia*, 1917.

VALASSOPOULO, A. — Rapport sur le typhus bilieux (Ictère infectieux fébrile). 1 vol. in-8°, 110 p. (1er *Congrès égyptien de Médecine*, Le Caire, 1902), Paris, 1902.

WEIL, A. — [1] Ueber eine eigenthümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infectionskrankheit. *Deutsche Archiv für klinische Medizin*, XXXIX, 209-232, 1886.

— [2] Zur Ætiologie der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 5, 131, 1916.

WIDAL, F. et ABRAMI, P. — Ictère grave infectieux avec rétention et urémie sèche par azotémie. Perméabilité des voies biliaires. Hyperplasie des cellules hépatiques. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, LII, 523-544, 1908.

II. — Spirochétose ictérohémorragique.

En ce qui concerne les recherches des médecins nippons, nous ne citons que les publications rédigées en anglais, les travaux écrits en japonais ne parvenant pas en France et étant inaccessibles pour nous.

AMEUILLE, P. — Néphrite aiguë avec ictère et spirochétose ictérohémorragique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 2281-2285, 1916.

ANONYME. — La spirochètose ictérohémorragique. *La Presse Médicale*, XXV, n° 70, 115-716, 1917.

ARAGAO, H. DE BEAUREPAIRE. — Sobre a presença de *Spirochæta icterohemorragiæ* nos Ratos no Rio de Janeiro. *Brazil-Medico*, XXXI, 329-330, 1917.

ARCE, J. et RIBEYRO, R. E. — Au sujet d'un cas de spirochétose ictérohémorragique. *Cronica medica*, XXXIV, n° 652, Lima, 1917. (Cité d'après le *Bulletin de l'Institut Pasteur*.)

BABLET, J. — [1] Les hématies au cours de la spirochétose ictérohémorragique expérimentale chez le Cobaye. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 251-253, 1918.

— [2] Les leucocytes au cours de la spirochétose ictérohémorragique expérimentale chez le Cobaye. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 300-303, 1918.

BAUMLER, Ch. — Zur Diagnose der Weil'schen Krankheit. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1477-1480, 1916.

BEITZKE, H. — Ueber die pathologische Anatomie der ansteckenden Gelbsucht (Weil'sche Krankheit). *Berliner klinische Wochenschrift*, n° 8, 188-191, 1916.

BENCZUR, J. von. — Zur Frage des Icterus epidemicus. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 482-483, 1916.

BLANCHARD, R. — Observations à propos du rapport de M. Chauffard. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXVI, n° 44, 358-359, 360, 1916.

BLOCH, M. et HÉBERT, P. — Myalgies généralisées simulant une méningite aiguë. Spirochétose anictérique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 75-82, 1917.

BOMPIANI, G. e IOVENE, A. — Contributo allo studio dell'ittero epide-

mico tra le truppe operanti. *Policlinico*, 1917. (Cité d'après le *Bulletin de l'Institut Pasteur.*)

Brulé, M. et Moreau. — Sur les causes de la rétention biliaire dans les spirochétoses ictérohémorragiques. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 474-476, 1917.

Carageorgiadès, H. — Technique de coloration du Spirochète ictérohémorragique par les liquides colorants « n° 1 » et « n° 2 ». *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 1084-1085, 1918.

Castaigne, J. et Fiessinger, N. — La spirochétose ictérigène, ses formes cliniques et son traitement. *Journal des Praticiens*, XXXI, n° 41, 649-653 ; n° 42, 659-662, 1917.

Cesa-Bianchi, D. — Sulla morfologia della *Spirochæta icterohemorragiæ* Inada. *Annali d'Igiene*, XXVII, 510-527, 1917.

Chauffard, A. — Rapport sur un travail de MM. Louis Martin et Auguste Pettit ayant pour titre : « Trois cas de spirochétose ictérohémorragique en France ». *Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXVI, n° 44, 346-361, 1916.

Clément, P. et Fiessinger, N. — Deux cas de spirochétose ictérique avec reproduction expérimentale, spirochéturie et insuffisance hépatique glycuronurique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 2073-2078, 1916.

Coles, A.-C. — [1] A Note on the Occurrence of *Spirochæta icterohemorragiæ* in the common Rat in England. *Lancet*, CXCIV, 468-469, 1918.

— [2] *Spirochæta icterohemorragiæ* in the common Rat in England. *Parasitology*, XI, 1-9, 1918.

Corrales, M. — Sur certaines propriétés du sérum chez les Cobayes vaccinés contre le *Sp. icterohemorragiæ* Inada et Ido. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 1079-1081, 1918.

Costa, S. et Troisier, J. — [1] Sur la spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 1038-1042, 1916.

— [2] Mort du Lapin et survie du Cobaye dans la spirochétose ictérohémorragique expérimentale. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 27-28, 1917.

— [3] Réactions cytologiques et chimiques du liquide céphalo-rachidien dans la spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 29-30, 1917.

— [4] Virulence des centres nerveux dans la spirochétose ictérohémorragique expérimentale du Cobaye. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 196-197, 1917.

— [5] Persistance dans le sérum *in vitro* de la substance immunisante de la spirochétose ictérohémorragique. Diagnostic rétrospectif. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 449-450, 1917.

— [6] Sur l'absence, dans le sérum des syphilitiques, de substances immunisantes vis-à-vis du virus ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 165-167, 1918.

— [7] Virulence comparée du liquide céphalo-rachidien et du sang dans la spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 1267-1268, 1918.

— [8] Les réactions cytologiques du liquide céphalo-rachidien dans leurs rapports avec sa virulence au cours de la spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 1269-1270, 1918.

— [9] Le « point phrénique » dans l'ictère infectieux. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1335-1343, 1916.

— [10] Un cas de spirochétose ictérohémorragique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1635-1639, 1916.

— [11] Réactions méningées dans la spirochétose ictérohémorragique. Virulence du liquide céphalo-rachidien. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1802-1806, 1916.

— [12] Spirochétose ictérohémorragique sans ictère, hémorragie ni rechute. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1806-1810, 1916.

— [13] Méningite avec subictère dans la spirochétose ictérohémorragique. Virulence du liquide céphalo-rachidien. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1928-1931, 1916.

— [14] De la dilatation cardiaque aiguë dans la spirochétose ictérohémorragique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 638-640, 1917.

— [15] Nouvelles observations de spirochétose ictérohémorragique à forme méningée avec subictère. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 502-506, 1918.

— [16] Nouvelles observations de spirochétose ictérohémorragique à forme méningée pure. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 762-766, 1918.

— [17] La méningite dans la spirochétose ictérohémorragique. *La Presse Médicale*, XXV, nº 19, 189-191, 1917.

— [18] La spirochétose ictérohémorragique. 1 brochure in-8º, 31 p., tiré à part de la *Revue générale de pathologie de guerre*, Paris, 1917.

Costa, S., Pecker, H. et Troisier, J. — L'azotémie dans la spirochétose ictérohémorragique, d'après l'examen du liquide céphalo-rachidien. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 375-377, 1917.

Courmont, J. et Durand, P. — [1] La spirochétose ictérohémorragique chez le Chien. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 275-277, 1917.

— [2] Pénétration transcutanée du Spirochète de l'ictère hémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 277-278, 1917.

— [3] Le Rat d'égout « réservoir de virus » pour la spirochétose ictérohémorragique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 115-118, 1917.

Dalmau, M. — L'espiroquetosi icterohemorragica a Espanya, 2 p., in-8º, tiré à part de *Treballs de la Societat de Biologia* (Barcelone), 1918.

Dawson, B. — An Address on Spirochætosis icterohemorragica. *Lancet*, CXCV, 575-581, 1918.

Dawson, B. and Hume, W. E. — Jaundice of infective Origin. *Quaterly Journal of Medicine*, X, 90-130, 1916-1917.

Dietrich, W. — Morphologische und biologische Beobachtungen an der Spirochäte der Weil'schen Krankheit. *Zeitschrift für Immunitäts-forschung und experimentelle Therapie. Origin.*, XXVI, 563-581, 1917.

Favre, M. et Fiessinger, N. — [1] Des facilités de diagnostic de la spirochétose ictérique grâce à la méthode de Fontana-Tribondeau appliquée à l'examen des urines centrifugées. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 2070-2073, 1916.

— [2] La spirochéturie au cours de la spirochétose ictérohémorragique. *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, LXVII, 494-500, 1917.

Favre, M. et Mathieu, R. — Notes cliniques sur quelques cas de spirochétose anictérique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 1273-1275, 1917.

Fiessinger, N. et Leroy, Ed. — [1] Deux cas de spirochétose ictérique à forme apyrétique, dus à un Spirochète non pathogène pour le Cobaye. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, LXI, 1032-1034, 1917.

— [2] Spirochétose ictérique à *Sp. icterohemorragiæ*. Forme myalgique, méningée, hémorragique. Action rapide du sérum « Martin et Auguste Pettit ». *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 1035-1037, 1917.

Flügge, C. — Zur Ætiologie der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 32, 983, 1916.

Fromme. — Zur Uebertragung der Weil'schen Krankheit durch Ratten. *Medizinische Klinik*, XIV, 659-660, 1918.

Garnier, M. — [1] La transmission au Cobaye de l'ictère infectieux primitif. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 928-930, 1916.

— [2] Les formes sévères de l'ictère infectieux. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 691-709, 1916.

— [3] L'ictère infectieux à recrudescence fébrile. *Presse médicale*, XXIV, n° 48, 381-383, 1916.

Garnier, M. et Gerber, C. — [1] Le fonctionnement des reins au cours de l'ictère infectieux primitif. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 1142-1145, 1916.

— [2] Le coefficient uréogénique au cours de la spirochétose ictérique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 279-283, 1917.

Garnier, M. et Magnenand, L. — [1] L'élimination par l'urine des pigments biliaires au cours des ictères infectieux. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 278-281, 1916.

— [2] Les dérivés de la bilirubine dans l'urine des ictériques. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 313-316, 1916.

— [3] L'élimination par les fèces des pigments biliaires et de leurs dérivés au cours des ictères infectieux. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 378-381, 1916.

Garnier, M. et Reilly, J. — [1] La recherche du Spirochète ictérigène dans l'urine de l'Homme et du Cobaye. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 38-41, 1917.

— [2] Action de la bile sur la virulence de *Spirochæta icterohemor-*

ragiæ. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 41-42, 1917.

— [3] La recherche des substances immunisantes chez les convalescents de spirochétose ictérigène. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 101-103, 1917.

— [4] La résistance globulaire à la saponine au cours de la spirochétose ictérique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 348-350, 1917.

— [5] Les réactions méningées au cours de la spirochétose ictérigène. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 446-448, 1917.

— [6] Les lésions des organes hémolymphatiques dans la spirochétose ictérigène de l'Homme. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 730-732, 1917.

— [7] Le déterminisme des lésions hépatiques dans la spirochétose. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 733-735, 1917.

— [8] L'état des canalicules biliaires et la stase biliaire intralobulaire dans la spirochétose ictérigène chez l'Homme. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 189-192, 1918.

— [9] L'ictère infectieux à Spirochètes. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux*, XLI, 2249-2268, 1916.

— [10] Les formes légères de la spirochétose ictérigène. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 69-75, 1917.

— [11] Spirochétose ictérigène et fièvre typhoïde associées. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 576-580, 1917.

— [12] Les formes prolongées de la spirochétose ictérigène (Forme rénale et forme hépato-splénique). *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 711-717, 1917.

— [13] Ictère à Spirochètes associé à une syphilis secondaire en évolution. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 970-973, 1917.

— [14] Influence de la cholalémie sur l'évolution de la spirochétose chez l'Homme. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 1163-1167, 1917.

— [15] L'infection secondaire des voies biliaires dans la spirochétose ictérigène et dans l'ictère aigu apyrétique prolongé. *Bulletins et Mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris*, XLII, 205-210, 1918.

— [16] La spirochétose ictérigène. *Le Monde médical*, XXVI, 353-364, 1917.

— [17] La spirochétose ictérigène. *Paris médical*, VII, n° 9, 176-184, 1917.

— [18] L'élimination des Spirochètes par l'urine dans la spirochétose ictérigène chez l'Homme. *Presse médicale*, XXVI, n° 55, 505-508, 1918.

— [19] Les réactions sanguines au cours de la spirochétose ictérigène. *Archives de Médecine expérimentale*, XXVIII, 609-624, 1917 et XXVIII, 76-95, 1918.

— [20] Les organes hémolymphatiques au cours de la spirochétose ictérigène (moelle osseuse, rate, ganglion lymphatique). *Archives de Médecine expérimentale*, XXVIII, 155-176, 1918.

Goebel. — Beiträge zur Frage der sogenannten Weil'schen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). *Medizinische Klinik*, XII, 15, 381, 1916.

Gonder, R. und Gross, J. — Zur Morphologie des *Treponema icterogenes* Uhlenhuth und Fromme. *Archiv für Protistenkunde*, XXXIX, 62-83, 1918.

Grasso, G. — Sulla presenza della Spirochete itteroemorragica nel Ratto di chiavica. *Pathologica*, X, 8-9, 1918.

Gross, E. und Magnus, A. E. — Zur Kenntniss des fieberhaften Ikterus. *Münchener medizinische Wochenschrift*, n° 3, 89-92, 1917.

Gudzent. — Blutbefunde beim Icterus infectiosus (Weil'sche Krankheit). *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 3, 69-70, 1917.

Hart, C. — [1] Kurze Bemerkungen über die pathologische Anatomie der Weil'schen Krankheit. *Berliner klinische Wochenschrift*, n° 12, 285-287, 1917.

— [2] Ueber die Beziehungen des Icterus infectiosus (Weil'sche Krankheit) zur akuten gelben Leberatrophie und zur Leberzirrhose. *Münchener medizinische Wochenschrift*, LXIV, 1598-1600, 1917.

Hatiegan. — Untersuchungen über die Ætiologie der epidemischen Gelbsucht (Vorläufige Mitteilung). *Wiener klinische Wochenschrift*, XXXI, 612-613, 1918.

Kauck, L. — Beiträge zur Weil'schen Krankheit. *Berliner klinische Wochenschrift*, LIV, 909-913, 1917.

Heidenheim. — Die Serumbehandlung bei Icterus infectiosus. *Münchener medizinische Wochenschrift*, LXIV, 1575-1576, 1917.

Herxheimer, G. — Kurzer Beitrag zur Pathologie der Weil'schen Krankheit. *Berliner klinische Wochenschrift*, n° 19, 494-496, 1916.

Hilgermann. — Zur Kasuistik der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 6, 172, 1917.

Hollande, A.-Ch. — [1] Au sujet d'une réaction microchimique du Spirochète ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 529-530, 1917.

— [2] Action des lipoïdes sur l'imprégnation pyridino-argentique du *Spirochæta icterohemorragiæ*. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 676-678, 1917.

Huebener, H. — Weil'sche Krankheit, Rückfallfieber, biliöses Typhoïd. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, XLIII, 1289-1291, 1917.

Huebener, H. und Reiter, H. — [1] Beiträge zur Ætiologie der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, XLI, 1275-1277, 1915.

— [2] Zur Ætiologie der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, XLII, 1916.

— [3] Die Ætiologie der Weil'schen Krankheit. *Zeitschrift für Hygiene*, LXXXI, 171-195, 1916.

Ickert. — Die Beziehungen des Icterus epidemicus zum Icterus catarrhalis und zur Weil'schen Krankheit. *Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung*, V, 175-188, 1916.

Ido, Y., Hoki, R., Ito, H. and Wani, H. — [1] The Pyrophylaxis of Weil's Disease « Spirochætosis icterohæmorragica ». *Journal of Experimental Medicine*, XXIV, 471-483, 1916.

— [2] The Rat as a Carrier of *Spirochæta icterohemorragiæ*, the causative Agent of Weil's Disease (Spirochætosis icterohæmorragica). *The Journal of experimental Medicine*, XXVI, 341-353, 1917.

Inada, R. — The clinical Aspects of « Spirochætosis icterohæmorragica » or Weil's Disease. *The Journal of experimental Medicine*, XXVI, 355-361, 1917.

Inada, R., Ido, Y., Hoki, R., Ito, H. and Wani, H. — [1] The Serum Treatment of Weil's Disease « Spirochætosis icterohæmorragica ». *Journal of experimental Medicine*, XXIV, 485-496, 1916.

— [2] Intravenous Serotherapy of Weil's Disease (Spirochætosis icterohæmorragica). *The Journal of experimental Medicine*, XXVII, 283-303, 1918.

Inada, R., Ido, Y., Hoki, R., Kaneko, R. and Ito, H. — The Etiology, Mode of Infection and specific Therapeutic of Weil's Disease « Spirochætosis icterohemorragica ». *The Journal of experimental Medicine*, XXXIII, 377-403, 1916.

Inada, R., Ido, Y., Kaneko, R., Hoki, R., Ito, H., Wani, H. und Okuda, K. — Mitteilung über die Ætiologie, Infektion, Immunität, Prophylaxis und Serumbehandlung der Weil'schen Krankheit « Spirochætosis icterohæmorragica Inada ». *The Kitasato Archives of experimental Medicine*, I, 53-153, 1917.

Ito, H. and Matsuzaki, H. — The pure Cultivation of *Spirochæta icterohemorragiæ* Inada. *The Journal of experimental Medicine*, XXIII, 557-563, 1916.

Jobling, J.-W. and Eggstein, A.-A. — The wild Rats of the southern States as Carriers of *Spirochæta icterohemorragiæ*. *The Journal of the American medical Association*, LXIX, 1786-1787, 1917.

Kaneko, R. and Okuda, K. — [1] The Distribution in the human Body of *Spirochæta icterohæmorragiæ*. *The Journal of experimental Medicine*, XXVI, 325-339, 1917.

— [2] Distribution of *Spirochæta icterohæmorragiæ* in the Organs after intravenous Serum Treatment. *The Journal of experimental Medicine*, XXVII, 305-308, 1918.

Klieneberger, G. — [1] Die Weil'sche Krankheit. *Berliner klinische Wochenschrift*, LV, 25-31, 1918.

— [2] Die Blutmorphologie der Weil'schen Krankheit und Anhangsbemerkungen über das Blutbild anderer Ikterusformen. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, CXXVII, 110-135, 1918.

Klose, F. — Ein Beitrag zur Epidemiologie der Weil'schen Krankheit. *Münchener medizinische Wochenschrift*, n° 21, 691-692, 1917.

Krumbein, R. und Frieling, B. — Zur Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 19, 664, 1916.

Laignel-Lavastine et Ballet, V. — Epilepsie tardive et ictère à rechutes. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 604-610, 1918.

Laureati, F. — Spirochetosi ed itteri infettivi. *Gazzetta degli Ospedali*, XXXIX, 313-321, 1918.

Laveran, A. — Observations à propos du rapport de M. Chauffard. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXVI, n° 44, 360, 1916.

Leger, A. et Certain. — Recherche du Spirochète ictérohémorragique chez les Rats de Dakar. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XI, 19-22, 1918.

Legroux, R. — Recherche de *Spirochæta icterohemorragiæ*. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 991-992, 1916.

Lepehne, G. — Zerfall der roten Blutkörperchen in der Milz bei der Weil'schen Krankheit. *Medizinische Klinik*, XIV, 366-370, 1918.

Lévy, P.-P. et Léobardy, J. de. — Un procédé pratique de recherche du Spirochète de l'ictère hémorragique dans les urines. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 107-109, 1918.

Lhéritier, A. — [1] Premières recherches sur les Spirochètes des Rats d'Alger. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XI, 357-359, 1918.

Manouélian, Y. — Technique rapide pour l'imprégnation des organismes spiralés dans les coupes. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 759-760, 1918.

Martin, L. et Pettit, A. — [1] La spirochétose ictérohémorragique. *Bulletin médical*, n° 28, 398-399, 1916.

— [2] Trois cas de spirochétose ictérohémorragique en France. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, LXXVI, 40, 247-253, 1916.

— [3] La spirochétose ictérohémorragique en France. *Presse médicale*, XXIV, n° 69, 569-572, 1916.

— [4] Présentation de préparations microscopiques et de pièces anatomo-pathologiques relatives à la spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXIX, 657, 1916.

— [5] Réaction hématophagique dans les ganglions lymphatiques du Cobaye au cours de la spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 946-947, 1916.

— [6] Présence du *Sp. icterohemorragiæ* chez le Surmulot de la zone des armées. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 10-11, 1917.

— [7] Évolution de la spirochétose ictérohémorragique expérimentale chez le Cobaye. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 65-66, 1917.

— [8] Présence du *Sp. icterohemorragiæ* chez le Surmulot de l'intérieur. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 574-575, 1917.

— [9] A propos des lésions histologiques qui surviennent, chez l'Homme, au cours de la spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 640-642, 1917.

— [10] Diagnóstico de la spiroquetosis icterohemorragica. *Laboratorio*, I, 105-111, 1917.

— [11] Sur la présence du *Sp. icterohemorragiæ* chez le Surmulot de ville et de navire à Marseille. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 697-699, 1918.

— [12] Le sérum contre le Spirochète de l'ictère hémorragique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 1156-1158, 1917.

— [13] Séro-diagnostic de la spirochétose ictérohémorragique. *Bul-*

letins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, XLII, 672-675, 1918.

— [14] Serodiagnóstico de la espiroquetosis icterohemorragica. *Laboratorio*, II, 1121-1123, 1918.

— [15] Διάγνωσις τῆς ἰκτεροαιμορραγικῆς σπειροχαιτιάσεως. Ιατρικη επιθεωρησις, I, 11-15, 1918.

— [16] Trois cas parisiens de spirochétose ictérohémorragique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 736-738, 1918.

Martin, L., Pettit, A. et Vaudremer, A. — [1] Coloration du Spirochète de l'ictère hémorragique par les méthodes de Löffler et de van Ermengem. Présence de cils. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 1053-1055, 1149, 1916.

— [2] Culture du *Spirochæta icterohemorragiæ*. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 197-200, 1917.

— [3] Sur les propriétés agglutinantes et immunisantes du sérum sanguin chez les sujets atteints de spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 949-950, 1917.

Mayer, A. — Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenshrift*, XLIV, 857-860, 1918.

Merklen, Pr. — Ictère grave; hépato-néphrite aiguë massive. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 754-769, 1916.

Merklen, Pr. et Lioust, Ch. — [1] Six nouveaux cas d'intoxication hépato-rénale aiguë avec azotémie. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1686-1709, 1916.

— [2] L'azotémie dans les ictères infectieux. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XL, 1865-1916, 1916.

Mesnil, F. — Analyse et discussion du Mémoire de H. Noguchi : Morphological Characteristics and Nomenclature of *Leptospira*, etc. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, XVI, 501-503, 1918.

Miller, J.-W. — [1] Ueber die Weil'sche Krankheit und die Eintrittspforte ihres Erregers. *Münchener medizinische Wochenschrift*, LXIV, 1572-1575, 1917.

— [2] Ueber die pathologische Anatomie und die Uebertragung der Weil'schen Krankheit. *Zeitschrift für Hygiene*, LXXXVI, 161-194, 1918.

Monti, A. — Epidemiologia, patologia e patogenesi della spirochetosi itterogena. 1 vol. in-8°, 88 p., 3 pl. doubles, tiré à part de : *Bolletino della Società medico-chirurgica di Pavia*, 1917.

Moret. — Troubles oculaires dans la spirochétose ictérohémorragique. *Archives médicales belges*, XX, 1105-1116, 1917.

Mueller, L.-R. — Ueber den Icterus infectiosus. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 505-509, 1916.

Nankivell, A.-T. and Sundell, C.-E. — [1] On the Presence of a Spirochaete in the Urine in Cases of Trench Fever. *Lancet*, CXCIII, 672-674, 1917.

— [2] The Source of Spirochaetes in Urine. *Lancet*, CXCIII, 836, 1917.

NEILL, M. H. — The Problem of acute infectious Jaundice in the United States. *Public Health Reports*, XXXIII, 717-726, 1918.

NICOLLE, Ch. et BLANC, G. — Première enquête sur l'existence, chez le Rat de Tunis, des Spirochètes pathogènes pour le Cobaye. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 445-446, 1917.

NICOLLE, Ch. et LEBAILLY, Ch. — [1] Existence du Spirochète de l'ictère infectieux chez les Rats des abattoirs de Tunis. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 349-351, 1918.

— [2] Étude du virus ictérique chez le Rat. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 351-353, 1918.

— [3] Conservation latente du Spirochète de l'ictère infectieux, chez les Rats et Souris inoculés expérimentalement. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 469-471, 1918.

— [4] Nouveaux faits concernant l'étude du Spirochète de l'ictère infectieux. Un procédé de longue conservation du virus dans les laboratoires : inoculation à la Souris. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 1143-1144, 1918.

— [5] Recherches sur les maladies à Spirochètes du Rat transmissibles au Cobaye. Premier mémoire. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, X, 125-137, 1918.

NOGUCHI, H. — [1] *Spirochæta icterohemorragiæ* in American wild Rats and its Relation to the Japanese and European Strains. *The Journal of experimental Medicine*, XXV, 755-763, 1917.

— [2] A comparative Study of experimental prophylactic Inoculation against *Leptospira icterohemorragiæ*. *The Journal of experimental Medicine*, XXVIII, 561-570, 1918.

— [3] Morphological Characteristics and Nomenclature of *Leptospira* (*Spirochæta*) *icterohemorrhagiæ* (Inada and Ido). *The Journal of experimental Medicine*, XXVII, 575-592, 1918.

— [4] Further Study on the cultural Conditions of *Leptospira* (*Spirochæta*) *icterohemorragiæ*. *The Journal of experimental Medicine*, XXVII, 593-608, 1918.

— [5] The Survival of *Leptospira* (*Spirochæta*) *icterohemorragiæ* in Nature ; Observations concerning microchemical Reactions and intermediary Hosts. *The Journal of experimental Medicine*, XXVII, 609-625, 1918.

NOLF, P. et FIRKET, I. — Observations cliniques sur cent cas de spirochétose ictérohémorragique. *Archives médicales belges*, LXXI, 380-413, 1918.

PAGNIEZ, Ph. — Les troubles de la coagulation du sang dans la spirochétose ictérigène. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 806, 1917.

PAGNIEZ, Ph., CAYREL, A., LÉVY, P.-P. et LÉOBARDY, J. de. — [1] Étude clinique de 45 cas de spirochétose ictérigène. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 1181-1187, 1917.

— [2] Remarques sur le diagnostic de la spirochétose ictérigène par les procédés de laboratoire. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 31-36, 1918.

PETTIT, A. — Remarques à propos de la communication de MM. S. Costa

et J. Troisier. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 1041-1042, 1916.

PIERRE-KAHN et DEBRÉ, R. — Un cas de spirochétose ictérohémorragique à forme mentale. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 940-942, 1918.

PISSAVY, A. — Ictère spirochétosique et néphrite scléreuse. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 835-838, 1918.

QUARELLI, G. — Appunti sulla Spirochetosi itteroemorragica sperimentale. *Pathologica*, XI, 303-304, 1917.

REITER, H. — [1]. Weitere Mitteilungen zur Ætiologie der Weil'schen Krankheit. *Berliner klinische Wochenschrift*, n° 31, 872, 1916.

— [2] Zur Kenntniss der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 18, 552-554, 1917.

REITER, H. et RAMME. — Beiträge zur Ætiologie der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 42, 1282, 1916.

RENAUX, E. — [1] Note sur la spirochétose ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 947-949, 1916.

— [2] Quelques remarques à propos de la spirochétose. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 405-407, 1917.

— [3] Sur les modifications des affinités colorantes et de l'aspect morphologique de *Sp. icterohemorragiæ* en culture. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 583-584, 1917.

RENAUX, E. et WILMAERS, L. — Coloration du Spirochète ictérohémorragique. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 55-56, 1917.

RIHM, M., FRÆNKEL, E. und BUSCH, M. — Klinische, experimentelle und pathologisch-anatomische Mitteilungen über Icterus infectiosus (Weil'sche Krankheit). *Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung*, VI, 254-290, 1918.

SACQUÉPÉE et BOIDIN. — Forme nerveuse de la spirochétose ictérohémorragique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 455-460, 1917.

SACQUÉPÉE et GAUTIER, Cl. — Essais négatifs de neutralisation du virus ictérohémorragique dans quelques maladies : ictères, fièvre des tranchées. Réunion médicale de la IVe armée, 10 mai 1917. D'après la *Presse médicale*, XXV, 326, 1917.

SACQUÉPÉE et GUY-LAROCHE. — Spirochétose ictérohémorragique. Splénomégalie tardive. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 677-682, 1917.

SANGIORGI, G. — A proposito di alcuni reperti segnalati in recenti ricerche sull'ittero epidemico (spirochetosi itteroemorragica). *Pathologica*, IX, 280, 1917.

SASPORTÈS, G. — Les formes fébriles de la spirochétose ictérigène. 1 vol. in-8°, 131 p. *Thèse de l'Université, mention médecine, Paris*, 1918.

SCHAEFER, H. — Ueber Weil'sche Krankheit. *Medizinische Klinik*, n° 22, 609-610, 1917.

SCHEVENSTEEN, van. — Un cas de complications rétino-choroïdiennes

à l'occasion d'une atteinte de spirochétose ictérohémorragique. *Annales d'oculistique*, CLIV, 728-733, 1917.

SCHOTT, E. — Zur Klinik der Weil'schen Krankheit. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1509-1512, 1916.

SICARD, J.-A., ROGER, H. et KINDBERG, G. — Leucémie aigüe avec spirochétose urinaire et viscérale. Séro-diagnostic ictérohémorragique positif de Martin et Pettit. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 934-940, 1918.

SICCARDI, P.-D. et BOMPIANI, G. — Spirochetosi itteroemorragica con sindrome di peliosi reumatoide a recrudescenze febbrili. *Annali d'Igiene*, XXVII, 609-620, 1917.

SISTO, P. — Recherche sur l'étiologie de l'ictère épidémique. *Lo Sperimentale*, IV, 1917. Cité d'après la *Presse médicale*, 1917.

SIX, P. — La spirochétose ictérohémorragique en France. 1 vol. in-8°, 191 p. *Thèse de la Faculté de médecine de Paris*, 1917.

SOMMER, A. — Drei wahrscheinlich als « Spirochætosis arthritica » (Reiter) anzusprechende Krankheitsfälle. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, XLIV, 403-404, 1918.

STALLING. — Die Weil'sche Krankheit und der Icterus nach Paraphenetidinen. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 11, 333, 1917.

STOKES, A. and RYLE, J. A. — A short Note on Weil's Disease « Spirochætosis icterohemorragica » as it has occurred in the Army in Flanders. *Journal of the royal Army medical Corps*, XXVII, 3, 286-299, 1916.

STOKES, A., RYLE, J. A. and TYTLER, W. H. — Weil's Disease « Spirochætosis icterohemorragica » in the Bristish Army in Flanders. 1 broch. in-8°, 39 p., tiré à part de *Lancet*, 1917.

TAPIE, J. — [1] Hépatonéphrite massive. Anurie ; hyperazotémie, réaction myéloïde aberrante; guérison. *Presse médicale*, XXVI, n° 58, 534-536, 1918.

— [2] Sur un cas d'ictère infectieux : association du Bacille paratyphique B et d'un Spirochète non pathogène pour le Cobaye. *Progrès médical*, XXVI, n° 3, 22-24, 1918.

THORNER, W. — Zur Klinik des Icterus infectiosus. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, XLIII, 1071-1072, 1917.

TREMBUR, F. und SCHALLERT, R. — Zur Klinik der Weil'schen Krankheit. *Medizinische Klinik*, n° 16, 414-416, 1916.

TRIBONDEAU, L. et DUBREUIL, J. — Coloration et nitratation des Spirochètes ictérigènes dans les frottis du foie de Cobaye. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 496-497, 1917.

UHLENHUTH, P. — [1] Zur Ætiologie der Weil'schen Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, XLII, 1134, 1916.

— [2] Zur Kultur der *Spirochæta icterigenes*. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, XLIII, 1553-1554, 1917.

UHLENHUTH, P. und FROMME. — [1] Experimentelle Untersuchungen über die sogenannte Weil'sche Krankheit (ansteckende Gelbsucht) *Medizinische Klinik*, XI, 44, 1202-1203, 1915.

— [2] Weitere experimentelle Untersuchungen über die sogenannte Weil'sche Krankheit (ansteckende Gelbsucht) [II. Mitteilung]. *Medizinische Klinik*, XI, 46, 1264-1266, 1915.

— [3] Nachtrag zur Arbeit « Weitere experimentelle Untersuchungen über die sogenannte Weil'sche Krankheit (ansteckende Gelbsucht) ». *Medizinische Klinik*, XI, n° 44, 1296, 1915.

— [4] Experimentelle Grundlagen für eine spezifische Behandlung der Weil'schen Krankheit (ansteckende Gelbsucht) [III. Mitteilung]. *Medizinische Klinik*, XI, n° 50, 1375-1377, 1915.

— [5] Zur Ætiologie der sogenannten Weil'schen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). *Berliner klinische Wochenschrift*, n° 11, 269-273, 1916.

— [6] Untersuchungen über die Ætiologie, Immunität und spezifische Behandlung der Weil'schen Krankheit (« Icterus infectiosus »). *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Origin.*, XXV, 317-484, 1916.

— [7] Ein Schutz- und Heilserum gegen die Weil'sche Krankheit. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, XLIV, 705-706, 1918.

Uhlenhuth, P. und Kuhn, P. — Experimentelle Uebertragung der Weil'schen Krankheit durch die Stallfliege (*Stomoxys calcitrans*). *Zeitschrift für Hygiene*, LXXXIV, 517-540, 1917.

Ungermann. — Demonstration einer Kultur des Erregers der Weil'schen Krankheit. *Berliner klinische Wochenschrift*, n° 15, 408-409, 1916.

Urizio, L. — Vorläufige Mitteilung über Sektionsbefunde bei Icterus epidemicus. *Wiener klinische Wochenschrift*, XXX, 1447-1449, 1917.

Valassopoulo, A. — A propos de la spirochétose ictérohémorragique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 920-928, 1917.

Weekers, L. et Firket, J. — La rougeur oculaire dans la spirochétose ictérohémorragique. *Archives médicales belges*, LXXI, 414-417, 1918.

Wiener, E. — Eine besondere Form des Icterus infectiosus (« Febris icterica albanica »). *Medizinische Klinik*, n° 20, 559-560, 1917.

Wilmaers, L. et Renaux, E. — Quarante-sept cas de spirochétose ictérohémorragique. Étude clinique et notes de laboratoire. *Archives médicales belges*, LXX, 1-38, 1917.

III. — Questions connexes.

Aynaud, M. et Jeantet, P. — L'ultramicroscopie du sang. Traité du sang par A. Gilbert et M. Weinberg. T. I, 442-459, Paris, 1913.

Blanchard, R. — Spirilles, Spirochètes et autres microorganismes à corps spiralés. *Archives de Parasitologie*, X, 129-149, 1905.

Borrel, A. — [1] Cils et division tranversale chez le Spirille de la Poule. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LX, 138-140, 1906.

— [2] Spirilles, Spirochètes, Trypanosomes. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, I, 151-155, 1908.

Borrel, A. et Cernavodeanu, P. — Membrane ondulante du *Spirochæta balbianii* (*Trypanosoma balbianii*). *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXII, 1102-1104, 1907.

Camus, L. et Gley, E. — Recherches sur l'action physiologique des

ichthyotoxines. Contribution à l'étude de l'immunité. 1 vol., in-8°, 232 pages, Paris, 1912.

COMANDON, J. — De l'usage en clinique de l'ultramicroscope, en particulier pour la recherche et l'étude des Spirochètes. 1 vol. in-8°, 160 p., Paris, 1909.

DUBOSCQ, O. et LEBAILLY, Ch. — Sur les Spirochètes des Poissons (deuxième note). *Archives de Zoologie expérimentale et générale*. Notes et revue, LII, 9-24, 1913.

CRISTAU, L. — Note sur la spirochétose à Lorient. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 778-780, 1917.

CRISTAU, MANINE et PLAZY. — La spirochétose à Lorient. *Archives de médecine et de pharmacie navales*, CV, 358-376, 1918.

DELEZENNE, C. — Titres et travaux scientifiques, 66-72. 1 brochure in-4°, 86 pages, Paris, 1912.

FIESSINGER, N. — [1] A propos des Spirochètes du méat et de l'urine de l'Homme normal. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXI, 38-40, 1918.

— [2] La nouvelle spirochétose. La spirochétose française (*Spirochæte pettiti*). *Annales de Médecine*, V, 156-178, 1918.

HOFFMANN, E. und PROWAZEK, S. von. — Untersuchungen über die Balanitis- und Mundspirochaeten. *Centralblatt für Bakteriologie. Origin.*, XLI, 741-818, 1906.

LEGER, A. — [1] Spirochète de la Musaraigne (*Crocidura stampflii* Jentink). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, X, 280-281, 1917.

— [2] Spirochétose sanguine animale à Dakar. Sa valeur au point de vue épidémiologique. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XI, 64-66, 1918.

LEGER, A. et LE GALLEN, R. — Étude expérimentale du pouvoir pathogène de *Spirochæta crociduræ*. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, X, 694-696, 1917.

LEVADITI, C. — Le cil du *Treponema pallidum*. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXI, 156-158, 1911.

MANINE. — [1] Des formes pleuro-pulmonaire, rhumatismale, érythémateuse et rénale observées dans la spirochétose de Lorient. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 190-193, 1918.

— [2] De la forme hépatique dans la spirochétose observée à Lorient. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLII, 799-802, 1918.

MANINE et CRISTAU. — [1] Note sur la spirochétose. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 979-981, 1917.

— [2] Forme typhique de la spirochétose observée à Lorient. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XLI, 1045-1048, 1917.

MANINE, CRISTAU et PLAZY. — La spirochétose ictérohémorragique à Lorient. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 531-532, 1917.

MARTIN, L. — Rapport sur les réinjections sériques lu à la Société médicale des Hôpitaux. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, XXXIX, 1076-1092, 1915.

Mathis, C. et Leger, M. — Spirochète du Lapin. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXX, 212-213, 1911.

Netter, A. et Salanier, M. — Présence de Spirochètes différents des Spirochètes d'Ido et Inada dans l'urine de sujets atteints d'une maladie infectieuse nouvelle. Rareté ou absence de ces éléments dans l'urètre et l'urine à l'état normal. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 36-38, 1918.

Noguchi, H. — The spirochetal Flora of the normal male Genitalia. *The Journal of experimental Medicine*, XXVII, 667-678, 1918.

Noguchi, H. and Kaliski, D. J. — The spirochetal Flora of the normal female Genitalia. *The Journal of experimental Medicine*, XXVIII, 559-560, 1918.

Novy, F. G. and Knapp, R. E. — Studies on *Spirillum obermeieri. Journal of infectious Diseases*, III, 291-411, 1906.

Patterson, S. W. — Preliminary Note on Spirochætes occurring in the urine of cases of « P. U. O. ». *Journal of the royal Army medical Corps*, XXX, 503-504, 1917.

Pettit, A. — [1] Sur un Spirochète observé chez des malades à l'Hôpital maritime de Lorient. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 774-778, 1917.

— [2] Remarques à propos de la communication de M. Cristau : Note sur la spirochétose à Lorient. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 780-781, 848, 1917.

— [3] A l'occasion du procès-verbal : A propos du Spirochète de Lorient. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXXI, 48-49, 1918.

— [4] A propos de la note de D. Roudsky : Lésions cellulaires produites chez la Souris par le *Tr. lewisi* Kent *renforcé. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXX, 929-931, 1911.

— [5] Action de la toxine diphtérique sur le Rat. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXVIII, 663-676, 1918.

Prowazek, S. von. — Vergleichende Spirochaetuntersuchungen. *Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte*, XXVI, 23 31, 1907.

Salomon, M. et Neveu, R. — [1] Néphrites de guerre à Spirochètes. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, LXXX, 272-274, 1917.

— [2] Spirochéturie et néphrites de guerre. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 852-858, 1918.

Stoddard, J. L. — The occurrence of Spirochaetes in the Urine. *The British medical Journal*, n° 2961, 416-418, 1917.

Swellengrebel, N. H. — Sur la cytologie comparée des Spirochètes et des Spirilles. *Annales de l'Institut Pasteur*, XXI, 448-465, 562-586, 1907.

Symonds, C. P. — The Source of Spirochaetes in Urine. *Lancet*, CXCIII, 769-770, 1917.



TABLE DES MATIÈRES

SECTION III. — PHYSIOLOGIE

SECTION IV. — DÉNOMINATION DU PARASITE. PLACE TAXINOMIQUE. SPIROCHÈTES SAPROPHYTES, COMMENSAUX ET PATHOGÈNES

DEUXIÈME PARTIE. — LA SPIROCHÉTOSE CHEZ LES ANIMAUX

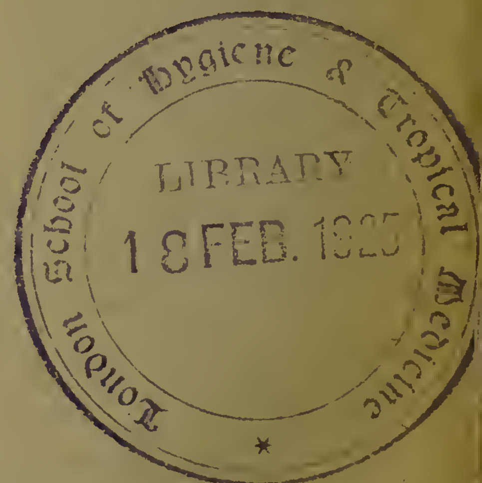
SECTION I

ANIMAUX RÉFRACTAIRES ET ANIMAUX RÉCEPTIFS

SECTION II

LA SPIROCHÉTOSE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE COBAYE

TROISIÈME PARTIE — LA SPIROCHÉTOSE CHEZ L'HOMME



Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.




London School of Hygiene & Tropical Medicine
LIBRARY